17

Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums

I. Über Transplantation regenerierenden Epithels und über Serientransplantation von Epithel

von

Leo Loeb

Sonderabdruck aus dem

Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen

Herausgegeben von Prof. Wilh. Roux in Halle a/S.

XXIV. Band, 4. Heft

Ausgegeben am 17. Dezember 1907

Leipzig

Wilhelm Engelmann

1907

Das

Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen

steht offen jeder Art von exakten Forschungen über die „Ursachen" der Entstehung, Erhaltung und Rückbildung der organischen Gestaltungen*)

Bis auf weiteres werden auch kritische Referate und zusammenfassende Übersichten über andern Orts erschienene Arbeiten gleichen Zieles, sowie Titelübersichten der bezüglichen Literatur aufgenommen.

Das Archiv erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung in zwanglosen Heften sowohl in bezug auf den Umfang, wie auch auf die Zeit des Erscheinens; mit etwa 40 Druckbogen wird ein Band abgeschlossen.

Die Herren Mitarbeiter erhalten unentgeltlich 40 Sonderdrucke ihrer Arbeiten; eine größere Anzahl Sonderdrucke wird bei Vorausbestellung gegen Erstattung der Herstellungskosten geliefert, unter der Voraussetzung, daß die Exemplare nicht für den Handel bestimmt sind. Referate, Besprechungen und Autoreferate werden mit ℳ 40.— für den Druckbogen nach Abschluß des Bandes honoriert.

Die Zeichnungen der Textfiguren sind im Interesse der rascheren Herstellung womöglich in der zur Wiedergabe durch Zinkätzung geeigneten Weise auszuführen**). Die Textfiguren sind vom Texte gesondert beizulegen; an den Einfügungsstellen im Texte sind die Nummern der bezüglichen Figuren anzubringen. Sind die eigentlich für den Text bestimmten, in linearer bzw. punktierter Manier hergestellten Figuren sehr zahlreich, so werden sie besser auf Tafeln beigegeben. Tafeln sind in der Höhe dem Format des Archivs anzupassen; für jede Tafel ist eine Skizze über die Verteilung der einzelnen Figuren beizufügen.

Die Einsendung von Manuskripten wird an den Herausgeber erbeten.

Der Herausgeber:
Prof. Dr. Wilh. Roux,
Halle a/d. S. (Deutschland).

Der Verleger:
Wilhelm Engelmann,
Leipzig.

---

*) Den in nichtdeutscher: in englischer, italienischer oder französischer Sprache zu druckenden Originalabhandlungen ist eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse, sei es in der Sprache des Originals oder in deutscher Sprache beizufügen.

**) Dies geschieht in linearer bzw. punktierter Zeichnung mit tiefschwarzer Tinte oder Tusche, kann aber leicht auch durch nachträgliches Überzeichnen der Bleistiftzeichnung mit der Tuschfeder hergestellt werden. Wer jedoch im Zeichnen mit der Feder nicht geübt ist, kann die einfache Bleistiftzeichnung einsenden, wonach sie von technischer Seite überzeichnet wird. Die Bezeichnungen (Buchstaben oder Ziffern) sind bloß schwach mit Bleistift einzutragen, sofern sie der Autor nicht kalligraphisch herzustellen vermag. Anweisungen für die Herstellung wissenschaftlicher Zeichnungen zu Textfiguren mit Ausführungen über die einzelnen Herstellungsarten und Proben derselben stellt die Verlagsbuchhandlung den Herren Mitarbeitern gern unentgeltlich zur Verfügung.

Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums.

I. Über Transplantation regenerierenden Epithels und über Serientransplantation von Epithel.

Von

Leo Loeb.

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie der University of Pennsylvania.)

Eingegangen am 20. September 1907.

Die im folgenden mitzuteilenden Versuche wurden angestellt, um festzustellen, ob Epithel in verschiedenen Stadien der Regeneration auf einen neue Waehstumsvorgänge auslösenden Eingriff anders reagiert, als das normale (relativ) ruhende Epithel. Es wäre denkbar, daß ein neuer Eingriff eine Summierung der Waehstumsvorgänge bewirkt; es wäre umgekehrt möglich, daß eine Summierung der Reize eine Ermüdung der reagierenden Gewebe zur Folge hat; oder es könnte die Reaktionsfähigkeit der Gewebe unverändert bleiben. Es sollte ferner geprüft werden, ob die Empfindlichkeit regenerierenden Epithels größer ist als die des normalen Epithels; d. h., ob es im Vergleich zu normalem Epithel in größerem Umfang der Degeneration anheimfällt, falls es unter ungünstige Bedingungen versetzt wird, oder ob es umgekehrt eine größere Widerstandsfähigkeit besitzt.

Als wachstumsauslösender Reiz wurde die Transplantation kleiner Hautstücke benutzt, und zwar wurde in Parallelversuchen normales und regenerierendes Epithel transplantiert. In andern Versuchsreihen wurde ein transplantiertes Hautstück in gewissen Zeitabständen retransplantiert. Es wurden also Serientransplantationen vorgenommen[1]). Auf diese Weise wird erreicht, daß wirklich in den aufein-

[1]) Diese Versuche wurden im Jahre 1903 begonnen, mußten aber während längerer Zeit unterbrochen werden. Fragestellung und Versuchsanordnung einer inzwischen erschienenen Mitteilung von Ribbert sind nicht mit Fragestellung

anderfolgenden Versuchen jeweils dieselben Zellen den bestimmten Bedingungen unterworfen werden. Falls der Rand heilender Wunden zur Anregung der Regeneration abgetragen wird, liegt die Möglichkeit vor, daß in den aufeinanderfolgenden Versuchen nicht dieselben Zellen den Ausgangspunkt der Waehstumsvorgänge darstellen, sondern daß inzwischen neue Zellen von der Seite an die Wunde herangewaehsen sein können.

Insbesondere legten frühere Versuche über das Wachstum von Tumoren die folgenden Untersuchungen nahe. Es hatte sich aus meinen früheren Beobaehtungen ergeben, daß das Wachstum der Tumoren unter gewissen Bedingungen durch gewisse waehstumsauslösende Reize nicht unbeträchtlich gesteigert werden kann. Es findet sich hier also eine Superposition von Reaktionen auf Wachstumsreize. Ein experimenteller Vergleich in dem Verhalten gewisser Tumoren und normaler Gewebe lag daher nahe.

Außerdem sollen hier genauere Mitteilungen über das Verhalten des Epithels zu versehiedenen Zeiten nach der Transplantation in Bindegewebe gemacht werden; insbesondere in Hinsicht auf die Frage, ein wie großer Teil des Epithels naeh der Übertragung erhalten bleibt oder umgekehrt der Nekrose anheim fällt. Um die Variationsbreite der Gewebe in verschiedenen Versuchen zu zeigen, sollen eine größere Zahl von Versuchen im einzelnen angeführt werden.

A. Die Transplantation regenerierenden Epithels.

In dieser Versuchsreihe wurde folgendermaßen verfahren: ein kleines Stück Haut eines stark pigmentierten Ohres eines Meerschweinchens wurde abgetragen. 10 bis 12 Tage später war die Hautwunde von regenerierendem Epithel bedeekt. Die regenerierte Haut wurde wiederum abgetragen und in eine Tasche des andern Ohres desselben Tieres übertragen. Diese Tasche wurde mit einem feinen Messer zwischen Knorpel und Subcutis angelegt. Zur Kontrolle wurde in eine andre Tasche desselben Ohres ein Stück normale, nicht regenerierende Haut transplantiert. Beide Hautstücke wurden dann gleichzeitig zur mikroskopisehen Untersuchung entnommen. Diese Stücke sollen im folgenden als regenerierendes und als Kontrollstück bezeichnet werden. Im wesentliehen waren die Ergebnisse die folgenden:

---

und Versuchsanordnung der hier mitgeteilten Untersuchungen identisch. Vgl. Ribbert, Deutsche med. Wochenschrift. Bd. 30. 1904.

Nach $7^3/_4$ Stunden ist das Epithel in beiden Stücken gut erhalten. In den tieferen Schichten des Epithels der regenerierenden Haut ist etwas Pyknose vorhanden. In beiden Stücken sind im Epithel einige Mitosen sichtbar.

Nach 16 Stunden sind die unteren Epithelschichten der regenerierenden Haut am Rande erhalten, in der Mitte des Stückes sind die Zellen pyknotisch. In dem regenerierenden Stück sind einige Mitosen und Amitosen erhalten. In dem Kontrollstück ist das Epithel dort, wo Knorpel darunter lagert, pyknotisch; wo es nur von Bindegewebe bedeckt ist, ist das Epithel nur wenig geschrumpft und hat bläschenförmige Kerne.

Nach 18 Stunden ist das Epithel der regenerierenden Haut an dem Rande wohl erhalten. In der Mitte ist es pyknotisch; nur in den zwischen die Bindegewebspapillen hineinragenden Epithelfortsätzen ist das Epithel auch in der Mitte erhalten. Im Kontrollstück ist das Epithel am Rande und in der Mitte im ganzen gut erhalten, die Kerne sind bläschenförmig; doch sind die Zellen in der Mitte ein wenig geschrumpft. Im Kontrollstück sind einige Mitosen vorhanden, nicht aber in dem regenerierenden Stück.

Nach 24 Stunden verhält sich das Epithel der regenerierenden Haut wie nach 18 Stunden. Am Rande und an den Spitzen der Epithelfortsätze findet sich wohl erhaltenes Epithel; sonst ist das Epithel pyknotisch. Mitosen sind nicht vorhanden. In dem Kontrollstück sind an den Rändern keilförmige Stücke von Epithel gut erhalten. In der Mitte, wo Knorpel unter dem Epithel liegt, sind die Zellen pyknotisch. Auch hier sind Mitosen nicht vorhanden (mit etwaiger Ausnahme einer zweifelhaften Mitose).

Die Keratohyalinschicht einzelner regenerierender Stücke wird im Laufe des ersten Tages durch den Lymphstrom gleichsam ausgewaschen; ein wabenförmiges Gerüst bleibt zurück.

Nach 34 Stunden ist das Epithel des regenerierenden Stückes gut erhalten; in der Mitte sind die oberen Reihen teilweise pyknotisch und nach oben abgestoßen. Viele Mitosen sind im Epithel vorhanden. Im Kontrollstück ist das Epithel am Rande gut erhalten und zeigt eine Anzahl Mitosen; in der Mitte ist das Epithel über dem Knorpel pyknotisch. Das Haarepithel ist gut erhalten.

Nach 40 Stunden ist in beiden Stücken das Epithel am Rande erhalten und zeigt einige Mitosen; in der Mitte ist das Epithel pyknotisch, ebenso sind die oberen Reihen des Randepithels pyknotisch.

Nach 46 Stunden (regenerierendes Stück) und nach 48 Stunden (Kontrollstück) zeigen beide Stücke Regeneration. In dem regenerierenden Stück ist viel regenerierendes Epithel mit einer Anzahl von Mitosen vorhanden. An einzelnen Stellen ist in der Mitte die ganze Dicke des nekrotischen Epithels abgestoßen, an andern sind nur die oberen pyknotischen Reihen abgestoßen. Im Kontrollstück ist das Epithel am Rande gut erhalten; doch ist es meist pyknotisch an solchen Stellen, wo Knorpel unter dem Epithel liegt. Das Haarepithel oder die Zellen der tieferen Epithelfortsätze sind jedoch auch hier zum Teil gut erhalten.

Nach 50 Stunden ist in beiden Stücken am Rande und in der Mitte viel regeneriertes Epithel mit Mitosen vorhanden. Über dem Knorpel ist das Epithel entweder ganz pyknotisch oder die oberen Schichten sind pyknotisch, während die unteren wohl erhalten sind und regenerieren.

Das pyknotische Epithel wird von dem seitlich regenerierenden Epithel teilweise unterwachsen. In dem regenerierten Stück wird das pyknotische Epithel nach oben abgestoßen, sonst ist kein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten des regenerierenden und des Kontrollstückes vorhanden. Kleinere Variationen in der Menge des pyknotischen Epithels sind in einzelnen zu gleichen Zeiten entnommenen Kontrollstücken vorhanden.

Nach $63^1/_2$ Stunden: In dem regenerierenden Stück ist das Epithel über dem Knorpel nur in dünner Schicht regeneriert und nur wenige Mitosen sind hier vorhanden; wo nur Bindegewebe unter dem Epithel liegt, ist mehr Epithel regeneriert, die Zahl der Mitosen ist größer, die oberen nekrotischen Epithelschichten sind hier abgestoßen. Auch in dem Epithel der Haarbälge sind Mitosen vorhanden. In dem Kontrollstück ist ein großer Teil des Epithels nekrotisch, nur an der Seite ist regenerierendes Epithel mit Mitosen vorhanden. Auch hier findet sich in den Epithelfortsätzen und im Haarepithel regenerendes Epithel mit Mitosen.

Nach 3 Tagen: Das Epithel des regenerierenden Stückes ist in der Mitte großenteils nekrotisch; am Rande regeneriert es und unterwächst teilweise das pyknotische Epithel. Hier sind Mitosen vorhanden. Das regenerierende Epithel biegt nach der Seite um, so daß der Ansatz zu einer Cystenbildung vorliegt. Das Kontrollstück, welches frei von Knorpel war, zeigt eine Wulst regenerierenden Epithels mit vielen Mitosen; darüber liegt pyknotisches, abgestoßenes Epithel. In einem andern Kontrollstück, wo Knorpel unter dem transplantierten Epithel liegt, ist die Regeneration viel geringfügiger.

Überblicken wir diese Befunde, so ergibt sich, daß während der ersten 3 Tage ein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten des regenerierenden Stückes und des Kontrollstückes nach der Transplantation nicht besteht. Es finden sich in beiden Versuchsserien (regenerierende und Kontrollstücke) gewisse Variationen, die von Nebenumständen abhängen. Besonders wesentlich ist in dieser Beziehung die Dicke der Schicht, die unter dem transplantierten Epithel liegt. Epithel, das von Knorpel und Bindegewebe bedeckt ist, befindet sich unter ungünstigeren Bedingungen als Epithel, das nur von einer dünnen Lage von Bindegewebe bekleidet ist. Der Knorpel erschwert offenbar den Zutritt von Substanzen, die für das Leben und das Wachstum der Epithelzellen wichtig sind. Sehen wir von solchen Schwankungen ab, so läßt sich doch im wesentlichen das Verhalten der transplantierten Haut etwa folgendermaßen darstellen: In den ersten Stunden nach der Transplantation ist das Epithel der Hauptsache nach noch gut erhalten. Einzelne Mitosen sind sichtbar; möglicherweise handelt es sich hierbei um ein Erhaltenbleiben früherer Mitosen und nicht um neue Mitosen. Von der achten Stunde an bis zum Ende des ersten Tages nimmt allmählich die Pyknose in der Mitte der Epidermis zu; die Randteile und die tieferen in das Bindegewebe ragenden Epithelfortsätze sind besser erhalten. Dort kann auch in andern Fällen am Ende des ersten Tages ein großer Teil des Epithels erhalten sein. Gegen Ende des ersten Tages ist die Zahl der Mitosen sehr gering, oder dieselben können ganz fehlen. Am zweiten Tage nimmt nun die Zahl der Mitosen wieder zu und dieselbe kann schon 34 Stunden nach der Transplantation ganz beträchtlich sein. Am Ende des zweiten Tages ist in einzelnen Fällen der größte Teil des Epithels erhalten; doch ist auch dann in der Mitte ein Teil der oberen Schichten nekrotisch. In andern Fällen ist aber der größte Teil des Epithels nekrotisch. Am Beginn des dritten Tages (50 Stunden) sind viele Mitosen vorhanden, das regenerierende Epithel beginnt sich auszubreiten und das nekrotische Epithel wird von dem proliferierenden Epithel seitlich unterwachsen Am dritten Tage sind Mitosen zahlreich und sie sind auch in dem Haarepithel vorhanden. Schon gegen Ende des zweiten Tages und besonders im Laufe des dritten Tages wird allmählich das nekrotische Epithel sequestriert. Eine Schicht polynucleärer Leucocyten trennt es von dem gesunden, regenerierenden Epithel und hebt das nekrotische Gewebe ab. Entweder handelt es sich dabei um eine Abstoßung der oberen Lagen des transplantierten Epithels, oder an andern Stellen

kann die ganze Dicke des Epithels abgestoßen werden. Hierbei findet die Abstoßung in dem im regenerierenden Zustand transplantierten Stück schneller statt als in dem Kontrollstück, vielleicht weil in dem ersteren eine größere Zahl von Epithelreihen vorhanden ist. Am Ende des dritten Tages kann noch das ganze transplantierte Epithel erhalten sein; ferner kann nun das transplantierte Epithel schon anfangen nach der Seite herumzuwachsen; dies bildet den Beginn der Cystenbildung. In andern Fällen ist aber die Mitte des transplantierten Epithels nekrotisch. Das transplantierte Bindegewebe bleibt in gewissen Fällen anscheinend gut erhalten; und es ist oft ganz deutlich, daß an solchen Stellen, wo das Epithel gut erhalten ist, auch das darunterliegende Bindegewebe gut erhalten ist, und daß umgekehrt unter nekrotischem Epithel auch das Bindegewebe nekrotisch ist. In vielen Fällen wird aber das unter dem transplantierten Epithel liegende Bindegewebe bald nekrotisch. Schon nach 8 Stunden färben sich die Bindegewebsfasern mit Hämatoxylinblau. Allmählich wird dieses Bindegewebe von neuem Bindegewebe und von Capillaren, die von unten und von den Seiten hereinwachsen, ersetzt. Vom Ende des ersten Tages an ist gewöhnlich der obere Teil des im regenerierenden Zustand transplantierten Stückes hämorrhagisch infiltriert, indem wahrscheinlich von unten oder von den Seiten her zufließendes Blut die Capillaren durchbricht; in den Kontrollstücken kommt eine solche hämorrhagische Infiltration auch zuweilen vor, doch ist sie nicht so häufig als in den andern Hautstücken.

In den tiefer gelegenen Schichten finden wir nach 16 und 18 Stunden zellreiches Bindegewebe mit Capillaren in den im regenerierenden Zustand transplantierten Stücken. Es ist unwahrscheinlich, daß es sich hierbei um neugebildetes Gewebe des Wirtes handelt, es ist am nächstliegenden anzunehmen, daß das tiefere und das am Rande gelegene Bindegewebe erhalten bleiben kann. Sehr bald läßt sich aber eine Grenze zwischen dem transplantierten und dem neu gebildeten Bindegewebe nicht mehr ziehen.

In dem im regenerierenden Zustand transplantierten Stück sind schon nach 3 Tagen Riesenzellen sichtbar, die um abgestoßene Hornlamellen von dem wachsenden Bindegewebe gebildet werden.

Von dem dritten bis sechsten Tage nach der Transplantation schreitet die Regeneration fort. Das Epithel wächst um das abgestoßene nekrotische Gewebe herum. Am sechsten Tage ist jedoch die so allmählich entstehende Cyste noch nicht geschlossen. Am vierten und fünften Tage sind viele Mitosen und auch Amitosen in dem Epithel vorhanden.

Auch in dem Haarbalgepithel sind Mitosen sichtbar. Entweder sind nur die oberen Lagen des transplantierten Epithels nekrotisch; die Nekrose kann auf die Mitte des transplantierten Stückes beschränkt sein. Leucocyten trennen das nekrotische von dem gesunden Gewebe. In andern Fällen ist der größte Teil des transplantierten Stückes sequestriert und das regenerierende Epithel bildet eine neue Schicht unter dem nekrotischen Epithel. Auf den Seiten wächst das neue Epithel zwischen der Hornschicht des transplantierten Epithels und dem neu gebildeten Bindegewebe um die Hornschicht herum. Doch kann es auch vorkommen, daß Epithel im Kontakt mit dem transplantierten Bindegewebe um dieses nach der entgegengesetzten Seite, also in der Richtung nach dem transplantierten Bindegewebe zu, anstatt nach der Keratinseite des transplantierten Gewebes herumwächst.

Auch von den im transplantierten Bindegewebe befindlichen Epithelfortsätzen (und vom Haarepithel) kann Epithelwachstum ausgehen, und zuweilen scheint sogar die wesentliche seitliche Regeneration unter dem nekrotischen Epithel von dem Haarbalgepithel auszugehen. Das neugebildete Epithel ist weniger pigmentiert als das alte und zwar scheint um so weniger Pigment vorhanden zu sein, je mehr altes Epithel abgestoßen worden war.

Das transplantierte Bindegewebe ist teilweise hyalin, doch kann auch noch nach 4 Tagen das transplantierte Bindegewebe unter dem transplantierten Epithel gut erhalten sein. Neues Bindegewebe wächst von unten und von den Seiten her um das transplantierte Stück herum und bildet Riesenzellen um die Keratinschollen. Das Granulationsgewebe dringt nicht in das regenerierende Epithel vor, jedenfalls geschieht dies nicht in der großen Mehrzahl der Fälle. Zuweilen scheinen jedoch umgekehrt Zweige des regenerierenden Epithels in das Bindegewebe vorzudringen. Auch in das Blutcoagulum dringen die Epithelzellen in ähnlicher Weise vor, wie das früher von mir beschrieben wurde. Auch in diesen Punkten bestehen keine wesentlichen Unterschiede in dem Verhalten des im regenerierenden Zustand transplantierten Epithels und des Kontrollepithels.

Auch nach 7 und 8 Tagen sind die Cysten noch nicht ganz geschlossen; doch ist die Regeneration inzwischen fortgeschritten. In einem Stück windet sich das Epithel in verschiedenen Zügen durch die Hornschollen der abgestoßenen Haut und umzieht dieselben in ähnlicher Weise, wie ich das früher im Falle des Epithels, welches den Knorpel durchbricht, geschildert habe. Kleine, einkernige Zellen können die tiefsten Schichten des regenerierenden Epithels invadieren und auflockern.

In gewissen Stücken ist nur sehr wenig Regeneration vorhanden; dieselbe geht in solchen Fällen vom Haarbalgepithel aus. Ein Unterschied im Verhalten der im regenerierenden Zustand transplantierten Haut und der Kontrollhaut besteht nicht.

Nach 10 und 11 Tagen ist die Cyste noch nicht ganz geschlossen. Die Öffnung im Epithel ist von Granulationsgewebe umgeben. Das regenerierte Epithel ist fast pigmentlos oder jedenfalls pigmentarm; das gilt für das seitlich herumwachsende Epithel, während an der Stelle, wo die Reste der ursprünglich transplantierten Haut liegen, Pigment vorhanden ist. Kontrollhaut und die im regenerierenden Zustand transplantierte Haut verhalten sich wiederum gleich. Nach 12 Tagen liegt dasselbe Verhalten vor. Ein Stück ist hier dadurch bemerkenswert, daß das regenerierende Bindegewebe in das Innere der Cyste eindringt.

Ebenso wächst 15 Tage nach der Transplantation in einem Stück das Bindegewebe in das Innere der Cyste ein.

Zu allen Zeiten, auch 18 Tage nach der Transplantation, finden sich Mitosen in dem Epithel. Der Unterschied zwischen dem Teil des Epithels, der mit dem Bindegewebe transplantiert wurde einerseits und dem seitlich auf dem Granulationsgewebe herumwachsenden Epithel anderseits, ist überall vorhanden, insofern nämlich als im Gegensatz zu dem auf dem Granulationsgewebe wachsenden Epithel das auf dem ursprünglichen Bindegewebe ruhende Epithel stärker pigmentiert ist; nach 18 Tagen finden sich auch in dem unterliegenden Bindegewebe plumpe Pigmentzellen; ferner finden sich hier Papillen und zuweilen Haare; auch können sich hier Keratohyalin und typische Hornlamellen bilden, während das auf dem Granulationsgewebe liegende Epithel solche nicht bildet. Wo jedoch viel Epithel abgestoßen war, kann auch das auf Papillen liegende Epithel pigmentarm sein. Diese Unterschiede bestehen, obwohl auch das auf dem transplantierten Bindegewebe liegende Epithel in Regeneration begriffen ist. Zwischen dem 18. und 30. Tage schließen sich dann allmählich die Cysten vollständig.

Wir sehen also, daß das im regenerierenden Zustand transplantierte Epithel sich in allem Wesentlichen wie gewöhnliche transplantierte Haut verhält. Eine Summierung der die Regeneration bewirkenden Reize findet nicht statt[1]).

[1]) Der hier gegebenen Beschreibung liegt neben den oben angegebenen Untersuchungen noch eine weitere, hier im einzelnen nicht mitgeteilte Versuchsserie zugrunde.

B. Serienweise Transplantation von Epithel.

1. Zweimalige Transplantation von Epithel.

In dieser Serie wurde das Hautstück, das in eine Hauttasche transplantiert worden war, nach einer bestimmten Zeit entnommen und in eine andre Hauttasche, entweder des Ohres desselben oder eines andern Meerschweinchens, übertragen. Nach Ablauf der gewünschten Zeit wurde es dann wieder dem Ohr entnommen und mikroskopisch untersucht.

a) Die Stücke wurden 1 oder $1^1/_2$ Tage nach der zweiten Transplantation entnommen. Die folgenden Hautstücke wurden untersucht: $6+1$, $6+1^1/_2$, $4+1$ (vier Stücke), $2+1$ (zwei Stücke), $1+1$ Tage[1]).

Der gewöhnliche Befund war der, daß das Epithel in der Mitte nekrotisch und am Rande mehr oder weniger erhalten war. Wurde die zweite Transplantation 6 Tage nach der ersten ausgeführt, so fand sich über dem centralen nekrotischen Epithel noch eine zweite Lage nekrotischen Gewebes, nämlich der Teil der Epidermis, der nach der ersten Transplantation abgestoßen worden war. Wurde die zweite Transplantation zu einer früheren Zeit vorgenommen, so fand sich diese Lage abgestoßenen Epithels nicht. Nur einmal wurde eine Mitose beobachtet, sonst waren Mitosen im Epithel nicht vorhanden. Das in der Tiefe des Bindegewebes liegende Epithel war teilweise etwas besser erhalten. Das transplantierte Bindegewebe war bei der nach 6 Tagen vorgenommenen Retransplantation hämorrhagisch infiltriert, wurde dieselbe nach 1 oder 2 Tagen vorgenommen, so färbte es sich stark blau mit Hämatoxylin.

Am Rande konnte das transplantierte Bindegewebe wohl erhalten sein. Die hämorrhagische Infiltration des Bindegewebes finden wir besonders dann, wenn schon eine bedeutendere Neubildung von Bindegewebe unter dem transplantierten Epithel zur Zeit der zweiten Übertragung stattgefunden hatte. Also Epithel und Bindegewebe verhalten sich einen Tag nach der zweiten Transplantation sehr ähnlich, wie zur entsprechenden Zeit nach der ersten Transplantation.

b) Das Hautstück wird 2 bis 10 Tage nach der zweiten Transplantation zur Untersuchung entnommen. Die erste und zweite Transplantation fanden zu folgenden Zeiten statt: $10+2$,

[1]) $6+1$ drückt aus, daß 6 Tage nach der ersten Transplantation eine zweite Transplantation vorgenommen und daß das Hautstück 1 Tag nach der zweiten Übertragung zur mikroskopischen Untersuchung entnommen wurde.

5 + 2, 3 + 2, (zwei Versuche) 2 + 2, 1 + 2, 3 + 3, 5 + 4, 5 + 5 (zwei Versuche), 10 + 10 Tage (zwei Versuche); in einigen dieser Versuche wurden mehrere Stücke transplantiert.

Diejenigen Stücke, welche 2 Tage nach der zweiten Transplantation entnommen wurden, zeigten im wesentlichen denselben Charakter, wie die 2 Tage nach der ersten Transplantation entnommenen Stücke. Der centrale Teil des Epithels war entweder ganz oder in seinen oberen Schichten nekrotisch, an den Randteilen oder auch in den tieferen Schichten des centralen Epithels war regenerierendes Epithel vorhanden. In der Mehrzahl der Fälle war in diesem regenerierenden Epithel eine mehr oder weniger große Zahl von Mitosen vorhanden. Die 5 oder 10 Tage nach der ersten Transplantation retransplantierten Stücke zeigten die als Folge der ersten Transplantation gebildete Schicht nekrotischen und abgestoßenen Epithels. Bei den zu einer früheren Zeit retransplantierten Stücken fand sich nur eine Lage nekrotischen Epithels. Das Bindegewebe zeigte die schon früher beschriebenen Veränderungen (hämorrhagische Infiltration, Blaufärbung von Fasern, hyaline Umwandlung). Regeneration fand sich sowohl in dem Epithel, welches 3 Tage und 1 Tag nach der ersten Transplantation retransplantiert wurde, wie in dem 10 und 5 Tage nach der ersten Transplantation retransplantierten Epithel.

Das nach 10 Tagen zum zweiten Male transplantierte Epithel hat 10 Tage nach der zweiten Transplantation eine neue Epithelcyste gebildet. An der Stelle, wo das alte Epithel transplantiert war, ist noch ein Vorsprung mit Papillen sichtbar. Im Centrum der Cysten befinden sich zwei Lagen abgestoßenen, nekrotischen Epithels, entsprechend den nach der ersten und zweiten Transplantation nekrotisch gewordenen Epithellagen.

In einem Versuche 5 + 5 hatte sich in einem Falle wieder eine Cyste gebildet, im Innern der Cyste waren die abgestoßenen Epithellagen sichtbar. In einem andern Falle 5 + 5 hatte sich keine Cyste gebildet; ein Teil des Epithels regenerierte mit Mitosen, ein andrer Teil des Epithels war nekrotisch. Von besonderm Interesse ist nun, daß in diesem Falle das wachsende Bindegewebe an einzelnen Stellen in das lebende Epithel eindrang. Auf die Dauer hätte wohl dieses Epithel dem Granulationsgewebe nicht widerstehen können. In zwei andern Stücken war das transplantierte Epithel großenteils nekrotisch und nur wenig Regeneration war vorhanden.

In einem Versuche 3 + 3 war nur wenig regenerierendes Epithel sichtbar, in einem andern Falle war das ganze Stück nekrotisch.

Also 3 bis 10 Tage nach der zweiten Transplantation hat das Epithel ungefähr in demselben Maße regeneriert, wie in der entsprechenden Zeit nach der ersten Transplantation; es bilden sich zuweilen von neuem Cysten; in andern Fällen ist die Regeneration unbedeutend. In keinem Falle hat nach der zweiten Transplantation die Regenerationskraft zugenommen.

2. Dreimalige Transplantation eines Hautstückes.

a) Die Transplantation wird in Abständen von 10 Tagen oder mehr vorgenommen. Sechs derartige Versuche wurden vorgenommen und in einigen dieser Versuche wurde eine Anzahl von Hautstücken transplantiert. Es ergab sich, daß in einigen Fällen nach der dritten Transplantation sich eine neue Epitheleyste gebildet hatte, die von Granulationsgewebe umgeben war; im Epithel waren Mitosen sichtbar. In andern Fällen war das Epithel noch teilweise am Leben, ohne sich zu einer Cyste geschlossen zu haben; in wieder andern war aber das ganze Epithel nekrotisch geworden. Zuweilen fand sich nicht nur eine Cyste, sondern mehrere Cysten waren vorhanden, die ineinander einmündeten. In einem Falle war eine solche zweite Cyste wahrscheinlich durch Ausdehnung eines Haarfollikels entstanden; in andern Fällen handelte es sich wohl um Mitübertragung von umgebendem, weißem Epithel bei einer der früheren Transplantationen. Im Innern der Cysten fanden sich abgestoßene, nekrotische Epithellagen. Direkt nach der Transplantation wurde offenbar ein Teil des Epithels nekrotisch, allmählich abgestoßen und das regenerierende Epithel schuf eine neue epitheliale Hülle um das abgestoßene Gewebe. Wir sehen also, daß auch hier in keinem Falle eine Steigerung der Proliferationskraft durch die dreifache Transplantation erzielt wurde, sondern die Regenerationsfähigkeit blieb ungefähr dieselbe oder in einzelnen Fällen erfolgte sogar eine vollständige Hemmung eines jeden Wachstums.

b) Die Transplantation wird in Abständen von 4, 5 oder 6 Tagen vorgenommen. Sieben solcher Versuche wurden angestellt. In einigen Fällen war das ganze transplantierte Epithel nekrotisch geworden; meist aber fand sich eine vollständige oder unvollständige Cyste, in deren Umgebung Granulationsgewebe mit Riesenzellen lag. Dieses umgab an der nach außen gekehrten Seite das transplantierte Bindegewebe, welches hyalin geworden war, und drang auch an einzelnen Stellen in dasselbe ein. Nach innen (nach der Mitte der Cyste zu) fand sich dann das lebende, regenerierende

Epithel, in dem Mitosen sichtbar sein konnten. Nach innen hiervon lagen mehrere Lagen abgestoßenen nekrotischen oder mehr oder weniger große Mengen verhornenden Epithels. Die Zahl der abgestoßenen Epithellagen konnte genau der Zahl der vorgenommenen Transplantationen entsprechen, indem nach jeder Transplantation eine Epithelschicht abgestoßen wurde. Von großem Interesse war hierbei das Verhalten des Pigments in einzelnen Fällen, indem jede Lage abgestoßenen Epithels ein verschiedenes Stadium der Pigmentierung regenerierenden Epithels darstellt, wie ich das früher beschrieben habe[1]). In dem alten, bei der ersten Transplantation übertragenen Bindegewebe kann sich wohl erhaltenes Haarepithel finden, in welch letzterem auch noch Mitosen sichtbar sein können. Das Granulationsgewebe kann zuweilen in das lebende Epithel eindringen und Epithelzellen abtrennen, die dann wahrscheinlich zugrunde gehen. Das regenerierende Epithel bildet häufig nur eine dünne Schicht, und es ist wahrscheinlich, daß, falls es nicht zur Bildung einer abgeschlossenen Cyste kommt, das transplantierte Epithel allmählich ganz von dem vordringenden Bindegewebe zerstört wird.

Eine Summierung der Wachstumsweise fand auch in diesen Versuchen nicht statt.

e) Die Transplantation wird in Abständen von 2 und 3 Tagen vorgenommen. Drei Versuche wurden angestellt, wobei in zwei Versuchen mehrere Stücke transplantiert wurden. In der Mehrzahl der Fälle fand sich nekrotisches Epithel neben regenerierendem Epithel. Die Regeneration ging von den Seiten des transplantierten Epithels oder von dem erhaltenen Haarepithel aus. In einem Falle, in dem das Stück 19 Tage nach der dritten Transplantation entnommen wurde, fand sich noch regenerierendes Epithel, das um das transplantierte Bindegewebe herumwuchs. Eine Steigerung der Wachstumsenergie war durch die wiederholte Transplantation nicht erzielt worden.

d) Die Transplantation wird in Abständen von 1 und 2 Tagen vorgenommen. Fünf Versuche wurden angestellt ($2+2+1$, $2+1+1$, $1+1+1$ Tage). In der Mehrzahl der Fälle war das Epithel in der Mitte nekrotisch, an den Rändern war besonders in den unteren Lagen der Epidermis regenerierendes Epithel vorhanden. Zuweilen war das ganze Epithel nekrotisch. Nur einmal wurde eine Mitose in dem regenerierenden Epithel gesehen. Das Haarbalgepithel war öfter besser erhalten, als das darüber liegende

[1]) Dieses Archiv. Bd. VI. 1897.

Deckepithel. In einem Falle war eine größere Epithelschicht dort gut erhalten, wo dasselbe nur auf einer dünnen Bindegewebeschicht lag, während eine Stelle, die von Knorpel bedeckt wurde, großenteils nekrotisch war. Das transplantierte Bindegewebe zeigte die gewöhnlichen Veränderungen: hämorrhagische Infarcierung, Blaufärbung oder hyaline Veränderung der Fasern.

Also auch in diesen Versuchen fand eine Summierung der zur Wucherung führende Reize nicht statt.

3. Viermalige Transplantation eines Hautstückes.

Es wurden fünf Versuche angestellt, in denen die Haut in Abständen von 5 (zuweilen auch von 4) Tagen, oder in Abständen von 3 und 4 Tagen viermal successive transplantiert wurde.

Bei 5 tägiger Periode wurde in einem Falle eine Cyste gefunden, deren äußeres Epithel auch schon zum größeren Teil verhornt war; in einem andern Falle, in dem das Hautstück nicht 5 Tage, sondern 5 Wochen nach der letzten Transplantation entnommen wurde, hatte sich eine große Cyste gebildet, viele Mitosen waren vorhanden, und in dem umgebenden Bindegewebe lagen Riesenzellen. In zwei weiteren Fällen war das Epithel entweder nekrotisch oder gar nicht mehr sichtbar.

Bei den in 3- oder 4tägigen Abständen vorgenommenen Transplantationen (vier Hautstücke) waren keine vollständigen Cysten gebildet worden. In einem Falle war das Hautstück in Regeneration begriffen und wuchs um das mittransplantierte Bindegewebe herum; viele Mitosen waren vorhanden. Mehrere Reihen von vorher regenerierendem, dann abgestorbenem und abgestoßenem Epithel waren sichtbar. In einem andern Fall fand sich nur an einzelnen Stellen regenerierendes Epithel, im Bindegewebe waren Riesenzellen vorhanden. Ähnliches ergab sich in einem weiteren Versuch. In einem letzten Falle fand sich nur verhorntes Epithel.

Also auch nach viermaliger Transplantation fand keine Summierung der Reize statt. Nach der vierten Transplantation verhielt sich das Epithel ungefähr ebenso wie nach der ersten Transplantation. Doch erfolgt wahrscheinlich in einer gewissen Anzahl von Fällen eine Abnahme der Wachstumsenergie.

4. Fünfmalige Transplantation eines Hautstückes.

In einem Versuch wurde das Epithel in Abständen von 5 Tagen transplantiert; zu den beiden letzten der fünf Transplantationen wurde

hierbei das Ohr eines andern Meerschweinchens benutzt. In diesem Falle war das Hautstück nekrotisch und das Epithel war am Ende des Versuches verhornt. Im umgebenden Bindegewebe lagen Riesenzellen.

In drei andern Versuchsreihen wurden die Hautstücke gewöhnlich in Abständen von 3 und 4 Tagen übertragen.

In dem ersten Versuche war der größte Teil des Epithels zugrunde gegangen; ein kleiner Teil des Epithels, der vermutlich von übertragenem Haarepithel abstammt, zieht um das transplantierte Bindegewebe herum. Auch eine Mitose war vorhanden.

In einem zweiten Versuche bildete ein Hautstück eine Cyste; Mitosen waren nicht sichtbar. Ein zweites Stück zeigte einen Teil des Epithels regenerierend über dem hyalinen Bindegewebe; auch eine Mitose war vorhanden; das meiste Epithel war jedoch der Verhornung nahe.

In dem letzten Versuche wächst in einem Hautstück das Epithel wiederum um das hyaline Bindegewebe herum; Mitosen sind im Epithel vorhanden. Inseln von Haarepithel werden von Granulationsgewebe umgeben. In einem andern Stück bildete das regenerierende Epithel eine Cyste und wächst zugleich um das transplantierte Bindegewebe herum.

Also auch nach fünfmaliger Transplantation fand keine Zunahme in der Wucherungskraft des Epithels statt.

Zusammenfassung.

1) Durch Transplantation regenerierenden Epithels oder durch serienweise Transplantation von Epithel läßt sich eine Summierung der Reaktionen auf die Wachstumsreize nicht erzielen. Nach der fünften Transplantation desselben Epithels ist die Reaktion im wesentlichen dieselbe wie nach der ersten Transplantation. Vielleicht findet sogar in einigen Fällen eine Abnahme der Proliferationskraft statt. Wir finden nämlich zuweilen, daß nach wiederholter Transplantation der größere Teil des Epithels verhornt und nur eine relativ geringe Zahl lebender Epithelzellen erhalten bleibt. Doch kann auch noch nach fünfmaliger Transplantation das Epithel ganz lebenskräftig sein, wie gewöhnlich Mitosen zeigen und sich zu einer Cyste zusammenschließen.

2) Nach in 5- bis 10tägigen Abständen erfolgenden Transplantationen bildet das transplantierte Epithel häufig eine Cyste, falls nicht ein zu großer Teil des Epithels als eine Folge der Trans-

plantation nekrotisch wurde; in entsprechender Weise bildet sich nach einmaliger Transplantation in der dritten bis vierten Woche eine Cyste. Erfolgen die serienweisen Transplantationen in Abständen von 3 bis 4 Tagen, so bilden sich gewöhnlich keine Cysten, sondern in diesem Falle wächst das Epithel häufig in umgekehrter Richtung nach unten um das mittransplantierte Bindegewebe herum. Dieses Wachstum geht in den späteren Transplantationen wahrscheinlich in vielen Fällen von dem mittransplantierten Haarepithel aus. Bei 10-tägiger Transplantationsperiode ist die Cystenbildung häufiger als bei 5tägiger Periode.

3) Falls das Epithel nach der Transplantation sich zu einer Cyste schließt, kann es lange Zeit oder dauernd erhalten bleiben. Eine solche Cystenbildung ist nun sehr häufig nach einmaliger Transplantation. Bei Serientransplantationen wird aber die Cystenbildung oft verhindert; das Epithel bildet keine in sich geschlossene Zellschicht. Unter diesen Umständen können wir nun wahrnehmen, daß das wachsende Bindegewebe in einer gewissen Zahl von Fällen in das lebende Epithel eindringt. Auf Grund unsrer Befunde können wir mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß unter solchen Umständen das Epithel auf die Dauer nicht bestehen bleiben kann. Über die direkte Ursache des Untergangs des Epithels als Folge des Eindringens des Bindegewebes müssen noch weitere Untersuchungen angestellt werden.

4) Im Laufe einer gewöhnlichen Transplantation von Epithel gehen zwei Reihen von Vorgängen gleichzeitig vor sich, 1) Wachstums- (und Degenerations-) Vorgänge am Epithel und 2) Wachstumsvorgänge im umgebenden Bindegewebe. Beide steigen erst an, erreichen ein Maximum und klingen sodann ab. Also einer bestimmten Wachstumsphase des Epithels entspricht unter diesen Umständen eine bestimmte Wachstumsphase des umgebenden Bindegewebes. Es ist nun eine Frage, wie diese beiden Parallelvorgänge aufeinander einwirken. In unsern Versuchen wird das zeitliche Verhältnis der beiden Prozesse experimentell geändert. Regenerierendes Epithel eines bestimmten Stadiums wird in eine Umgebung übertragen, in der das Bindegewebe sich nicht in der entsprechenden Wachstumsphase befindet, sondern im Anfang ruhend ist und dann erst allmählich zu wachsen anfängt. Ein Teil des transplantierten, bereits im Wachstum begriffenen Epithels geht oft zugrunde, ein andrer Teil aber bleibt erhalten. Zeigt dieses in regenerativem Zustand übertragene Epithel in der veränderten Umgebung, — das Bindegewebe

fängt erst gerade zu wachsen an, und ein denkbarer Widerstand, den das wachsende Bindegewebe auf das regenerierende Epithel ausüben kann, wäre hier noch nicht vorhanden — ein verstärktes Wachstum? Unsre Versuche zeigen deutlich, daß dies nicht der Fall ist. Also das regenerierende Epithel wird in seinem Wachstum nicht dadurch verstärkt, daß man es einem weniger aggressiven Bindegewebe gegenüber stellt. Nun ist dabei aber der Umstand zu berücksichtigen, daß nach der Transplantation die Ernährungsverhältnisse der Epithelzellen geändert sind; das Epithel wird von der umströmenden Gewebsflüssigkeit ernährt. In welcher Weise aber mangelnde Verbindung mit dem Bindegewebe und den in diesem enthaltenen Gefäßen das Wachstum des Epithels verändert, zeigte ich in früheren Untersuchungen über das Wachstum des Epithels in Agar[1]). Unter diesen Umständen dürfte wohl die Proliferationskraft des Epithels vermindert sein. Aber bald tritt das Epithel wieder in Verbindung mit dem umliegenden Bindegewebe, welch letzteres auch jetzt noch sich in einer andern Wachstumsphase befindet, wie diejenige, die dem Regenerationszustand des transplantierten Epithels entspricht. Aber auch jetzt wird die Proliferationskraft des Epithels nicht gesteigert. Also die bei der Transplantation von regenerierendem Epithel stattfindenden Störungen in der Parallelität der Wachstumsphasen von Epithel und Bindegewebe führen nicht zu einem verstärkten Wachstum des Epithels.

5) Das in regenerierendem Zustand übertragene Epithel zeigt im Vergleich zu dem normalen transplantierten Epithel keinen bemerkbaren Zuwachs an Empfindlichkeit schädlichen Einflüssen gegenüber.

6) Es ist die Ansicht verbreitet, daß nach der Transplantation von Epithel der größte Teil des übertragenen Epithels zugrunde geht und daß die Regeneration von einer relativ kleinen Zahl überlebender Epithelzellen ausgeht. Unsre Untersuchungen zeigen, daß diese Darstellung nicht ganz zutreffend ist. Das Epithel kann nach der Transplantation teilweise oder ganz nekrotisch werden, es kann aber auch fast ganz erhalten bleiben. Die in der Mitte des Hautstückes gelegenen Teile gehen am ehesten zugrunde, und insbesondre die oberen Epithelschichten. Die Randteile bleiben meist erhalten; ebenso bleiben die in der Tiefe des mittransplantierten Bindegewebes gelegenen Haarbälge vielfach besser erhalten, als das Deckepithel, wahrscheinlich weil sie durch das umgebende Bindegewebe gegen

[1]) Über das Wachstum des Epithels. Dieses Archiv. Bd. XIII. 1902.

Schädlichkeiten eher geschützt sind. Von ihnen geht daher später oft die Regeneration aus, falls ein großer Teil des Deckepithels zugrunde ging. Es existieren also Variationen in dem Verhalten des transplantierten Epithels. Einige dieser variabeln Faktoren ergeben sich aus den bisherigen Versuchen. Befindet sich nur eine dünne Bindegewebsschicht unter dem transplantierten Epithel, so bleibt ein großer Teil des Epithels eher erhalten, als wenn eine dicke Schicht Bindegewebe und Knorpel mittransplantiert worden war. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um die Leichtigkeit, mit der Nährstoffe den Epithelzellen zugeführt werden. Ein andrer variabler Faktor ist der Einfluß von mit der Haut übertragenen Mikroorganismen. Aber es ist wohl möglich, daß noch andre variable Faktoren das Schicksal des transplantierten Epithels beeinflussen. Weitere Untersuchungen müssen das klarstellen.

Die teilweise Nekrose des übertragenen Epithels kann bewirken, daß bei in 10 tägigen Abständen erfolgenden Transplantationen jedesmal nach der Übertragung eine nekrotische Epithelschicht abgestoßen wird; unterhalb des nekrotischen Epithels regeneriert darauf regelmäßig das erhaltene Epithel und so kann die Zahl der in der Mitte der Cyste gelegenen nekrotischen Schichten die Zahl der vorgenommenen Transplantationen anzeigen.

7) Zu allen Zeiten nach der Transplantation können Mitosen im Epithel gefunden werden. Während des ersten Tages mag es sich hierbei vielleicht um Mitosen handeln, die schon in dem Epithel vor der Transplantation vorhanden waren. Gegen Ende des ersten Tages scheint ein Minimum in der Zahl der Mitosen eingetreten zu sein. Am Ende des zweiten Tages beginnt dann wieder eine Zunahme. Gegen Ende des zweiten Tages und am dritten Tage sind Bewegungen des Epithels sichtbar; diese können in verschiedenen Richtungen, sowohl seitlich unter das nekrotische Epithel als auch nach außen und oben hin stattfinden. Ebenso kann das Epithel in der früher beschriebenen Weise in Blutschorf ziehen.

8) Vergleichen wir das regenerative Wachstum des Epithels mit dem carcinomatösen Epithelwachstum, so folgt aus unsern Versuchen folgendes: Das carcinomatöse Wachstum oder das Wachstum maligner Tumoren im allgemeinen, kann durch successive Transplantation in einer gewissen Anzahl von Fällen bedeutend gesteigert werden, das regenerative Epithelwachstum hingegen zeigt keine merkliche Steigerung, sondern es zeigt immer wieder dieselbe Reihenfolge von Wachstumsphasen; es kehrt nach einiger Zeit wieder zu seinem Ruhepunkt

zurück. Eine Umbildung von regenerativem in carcinomatöses Wachstum durch Summierung regenerativer Reize findet nicht statt. In zweierlei Hinsicht unterscheidet sich das regenerative Wachstum im wesentlichen von dem carcinomatösen: 1) das letztere ist während eines langen Zeitraumes quantitativ stärker als das regenerative Wachstum[1]) und es zeigt nicht die Wachstumsphasen des regenerierenden Epithels. 2) Das carcinomatöse Wachstum ist gewöhnlich infiltrativ, das regenerative ist nicht infiltrativ. Diese Eigenschaften bleiben nun bestehen, falls das Carcinom auf ein andres Individuum übertragen wird. Ebenso bleibt der Charakter des regenerativen Wachstums gewahrt, falls das regenerative Epithel auf ein andres Individuum übertragen wird.

Nun besteht noch eine andre sehr auffallende Erscheinung in dem Wachstum maligner Tumoren, auf die ich in meinen ersten Mitteilungen[2]) über Tumortransplantationen die Aufmerksamkeit lenkte, nämlich die Tatsache, daß Tumorzellen anscheinend eine unbegrenzte Existenz haben, und daß sie darin Keimzellen zu gleichen scheinen. Jedenfalls überdauert ihr Leben und Wachstum beträchtlich das der andern somatischen Zellen des Individuums, dem sie entstammen. Aber wir sind vorläufig noch nicht berechtigt zu sagen, daß die Tumorzellen sich hierin von gewissen andern somatischen Zellen prinzipiell unterscheiden. Von den somatischen Zellen der Metazoen wurde bisher stillschweigend angenommen, daß sie alle nur eine sehr beschränkte Existenz haben. Aber ein Versuch, die mögliche Lebensdauer desselben exakt festzustellen, wurde bisher nicht gemacht. Wir müssen daher die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß auch gewisse somatische Zellen dieselbe anscheinend unbegrenzte Lebensfähigkeit besitzen, wie somatische Tumorzellen. Dann wäre also die letzterwähnte Eigenschaft kein Charakteristikum der Tumorzellen, sondern käme ihnen und andern somatischen Zellen in gleicher Weise zu. Hier dürfte ein biologisches Problem von großer Bedeutung liegen, auf das die experimentelle Tumorforschung geleitet hat. Und es dürfte möglich sein, durch Versuche zu entscheiden, ob andre somatische Zellen hierin den Tumorzellen gleichen. Mit der hier angegebenen Methode der serienweisen Transplantation von Epithel dürfte es wohl möglich sein, diese Frage in Angriff zu nehmen.

---

[1]) In Verbindung mit dem verstärkten und unregelmäßigen Wachstum stehen morphologische Änderungen der carcinomatösen Zellen und Zellteilungen.

[2]) On transplantation of tumors. Journal of Medical Research. 1901. Über Transplantationen usw. Virchows Archiv. Bd. 167. 1902.

:: VERLAG VON WILHELM ENGELMANN IN LEIPZIG ::

Soeben ist erschienen:

Mechanismus und Vitalismus

in der Biologie des neunzehnten Jahrhunderts

Ein geschichtlicher Versuch

von

Karl Braeunig

7 Bogen. gr. 8. Geheftet ℳ 2.40

Die Physiologie

des

Lesens und Schreibens

von

Emile Javal

Autorisierte Übersetzung nach der 2. Auflage des Originals
nebst Anhang über Deutsche Schrift und Stenographie von

Dr. med. **F. Haass**
Augenarzt in Viersen

Mit 101 Figuren im Text und einer Tafel

351 S. 8. ℳ 9.—.

Chemie der höheren Pilze

Eine Monographie

von

Dr. **Julius Zellner**

VI und 257 S. gr. 8. ℳ 9.—.

Inhalt des vierten Heftes.

Seite

A. Kirchner, Die Architektur der Metatarsalien des Menschen. (Mit 18 Fig. im Text.) 539

John Diederich Haseman, The Direction of Differentiation in Regenerating Crustacean Appendages. (With plates XIX—XXVII.) 617

Leo Loeb, Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. I. Über Transplantation regenerierenden Epithels und über Serientransplantation von Epithel 638

Georg Duncker, Über Regeneration des Schwanzendes bei Syngnathiden. (Zweite Mitteilung.) (Mit Tafel XXVIII und 2 Fig. im Text.) . . . 656

John Diederich Haseman, The Reversal of the Direction of Differentiation in the Chelipeds of the Hermit Crab. (With plate XXIX and 1 figure in text.) 663

Autoreferate aus dem Journal of Experimental Zoölogy Vol. IV, No. 2 . 670

Autoreferat: Max Münden, Der Chtonoblast in seinen Beziehungen zur Entwicklungsmechanik 677

Wilhelm Roux, Bemerkung zu Max Mündens Autoreferat über seinen Chtonoblast und über die angeblich gelungene Hervorbringung künstlicher Lebewesen 684

W. Roux, Besprechungen 686

Neueste Literatur 696

:: VERLAG VON WILHELM ENGELMANN IN LEIPZIG ::

Soeben erschienen:

Archhelenis und Archinotis

Gesammelte Beiträge
zur Geschichte der neotropischen Region

von

Hermann von Jhering

Mit einer Figur im Text und einer Karte
22 Bogen. 8. Geheftet ℳ 6.—.

Die

Entwicklung der Kontinente und ihrer Lebewelt

Ein Beitrag zur vergleichenden Erdgeschichte

von

Dr. Theodor Arldt

Mit 17 Figuren und 23 Karten. 47 Bogen gr. 8.
Geheftet ℳ 20.—, in Leinwand gebunden ℳ 21.50.

Ein ausführlicher Prospekt steht zu Diensten.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig

18

Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums

II. Transplantation der Haut des Meerschweinchens in Tiere verschiedener Species

von

Leo Loeb und **W. H. F. Addison**

Sonderabdruck aus dem
Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen
Herausgegeben von Prof. Wilh. Roux in Halle a/S.
XXVII. Band, 1. Heft
Ausgegeben am 12. Januar 1909

Leipzig
Wilhelm Engelmann
1909

Das

Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen

steht offen jeder Art von exakten Forschungen über die „Ursachen" der Entstehung, Erhaltung und Rückbildung der organischen Gestaltungen*).

Bis auf weiteres werden auch kritische Referate und zusammenfassende Übersichten über andern Orts erschienene Arbeiten gleichen Zieles, sowie Titelübersichten der bezüglichen Literatur aufgenommen.

Das Archiv erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung in zwanglosen Heften sowohl in bezug auf den Umfang, wie auch auf die Zeit des Erscheinens; mit etwa 40 Druckbogen wird ein Band abgeschlossen.

Die Herren Mitarbeiter erhalten unentgeltlich 40 Sonderdrucke ihrer Arbeiten; eine größere Anzahl Sonderdrucke wird bei Vorausbestellung gegen Erstattung der Herstellungskosten geliefert, unter der Voraussetzung, daß die Exemplare nicht für den Handel bestimmt sind. Referate, Besprechungen und Autoreferate werden mit ℳ 40.— für den Druckbogen nach Abschluß des Bandes honoriert.

Die Zeichnungen der Textfiguren sind im Interesse der rascheren Herstellung womöglich in der zur Wiedergabe durch Zinkätzung geeigneten Weise auszuführen**). Die Textfiguren sind vom Texte gesondert beizulegen; an den Einfügungsstellen im Texte sind die Nummern der bezüglichen Figuren anzubringen. Sind die eigentlich für den Text bestimmten, in linearer bzw. punktierter Manier hergestellten Figuren sehr zahlreich, so werden sie besser auf Tafeln beigegeben. Tafeln sind in der Höhe dem Format des Archivs anzupassen; für jede Tafel ist eine Skizze über die Verteilung der einzelnen Figuren beizufügen.

Die Einsendung von Manuskripten wird an den Herausgeber erbeten.

Der Herausgeber:

Prof. Dr. Wilh. Roux,

Halle a/d. S. (Deutschland).

Der Verleger:

Wilhelm Engelmann,

Leipzig.

---

*) Den in nichtdeutscher: in englischer, italienischer oder französischer Sprache, zu druckenden Originalabhandlungen ist eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse, sei es in der Sprache des Originals oder in deutscher Sprache beizufügen.

**) Dies geschieht in linearer bzw. punktierter Zeichnung mit tiefschwarzer Tinte oder Tusche, kann aber leicht auch durch nachträgliches Überzeichnen der Bleistiftzeichnung mit der Tuschfeder hergestellt werden. Wer jedoch im Zeichnen mit der Feder nicht geübt ist, kann die einfache Bleistiftzeichnung einsenden, wonach sie von technischer Seite überzeichnet wird. Die Bezeichnungen (Buchstaben oder Ziffern) sind bloß schwach mit Bleistift einzutragen, sofern sie der Autor nicht kalligraphisch herzustellen vermag. Anweisungen für die Herstellung wissenschaftlicher Zeichnungen zu Textfiguren mit Ausführungen über die einzelnen Herstellungsarten und Proben derselben stellt die Verlagsbuchhandlung den Herren Mitarbeitern gern unentgeltlich zur Verfügung.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
26 OCT 11
LIBRARY

Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums.

II. Transplantation der Haut des Meerschweinchens in Tiere verschiedener Species.

Von

Leo Loeb und **W. H. F. Addison.**

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie und aus dem Anatomischen Laboratorium der University of Pennsylvania.)

Eingegangen am 19. Oktober 1908.

In einer früheren Untersuchung hatte der eine von uns gezeigt, daß nach Transplantation eines Adenoms der Milchdrüse einer weißen Ratte in andre Individuen derselben Species die übertragenen Zellen bald abstarben, während nach Transplantation in das Individuum, in dem der Tumor seinen Ursprung genommen hatte, die Tumorzellen am Leben blieben und ein beträchtliches Wachstum zeigen konnten[1]).

Ähnliche Ergebnisse erhielt später der eine von uns in Verbindung mit S. Leopold beim Hunde[2]). Die verschiedenen Gewebe eines Mischtumors der Milchdrüse blieben am Leben nach Übertragung in das Individuum, in dem der Tumor gewachsen war; sie starben ab in allen andern Hunden, in die Tumorzellen übertragen wurden.

Eine solche Empfindlichkeit besteht nun sicherlich nicht bei gewissen andern Geweben. Es ist leicht möglich, Haut des Meerschweinchens in andre Meerschweinchen zu übertragen. In andern Individuen derselben Species bleibt das Epithel sehr wohl längere Zeit am Leben und wächst sogar eine Zeitlang. Ob nicht auch hier dennoch gewisse Unterschiede bei Autotransplantation und bei Trans-

---

[1]) Leo Loeb, Further investigations in transplantation of tumors. Journ. of Med. Research. Vol. 8. 1902.

[2]) Leo Loeb and S. Leopold, On the differences in the results obtained after inoculation of tumors into the individual in which the tumors had developed etc. Journ. of Med. Research. Vol. 17. 1907.

plantation in andre Individuen derselben Species bestehen, das kann vorläufig nicht entschieden werden.

Die Resistenz verschiedener Zellen gegenüber chemischen Verschiedenheiten der Körperflüssigkeit ist also verschieden groß. Bei gewissen Zellen oder Geweben besteht eine so enge Anpassung zwischen ihnen und der Körperflüssigkeit oder gewissen Bestandteilen der letzteren, daß die Verschiedenheit in der Zusammensetzung der Körperflüssigkeit oder die Verschiedenheit gewisser Bestandteile derselben bei den verschiedenen Individuen derselben Species genügt, ein Wachstum der Zellen zu verhindern und sogar dieselben zum Absterben zu bringen. Das Hautepithel ist resistenter, wie wir sahen. Es war nun von Interesse, die Grenzen dieser Resistenz genauer festzustellen. Unter welchen Erscheinungen stirbt das Hautepithel des Meerschweinchens ab, falls es in Tiere andrer Species übertragen wird? Bestehen Unterschiede in dem Verhalten des Epithels je nach der Species, in die dasselbe transplantiert wurde?

Genauere Untersuchungen über diese Fragen liegen nicht vor. Beresowsky [1]) transplantierte Froschhaut auf Hautwunden beim Hunde. Die Froschhaut wurde bei der Untersuchung nekrotisch und mit Leucocyten infiltriert gefunden. Sie wurde bald abgestoßen. Dasselbe Ergebnis wurde nach Transplantation von Hundehaut auf Wunden der Meerschweinchenhaut erhalten; doch blieb die Haut hier etwas länger erhalten; Mitosen oder andre Wachstumserscheinungen waren jedoch zu keiner Zeit sichtbar. Die von Beresowsky benutzte Transplantationsmethode war verschieden von der von uns benutzten. Wir verwandten dieselbe Methode, die Ribbert [2]) in früheren Versuchen verwandt hatte, nämlich die Einführung des zu transplantierenden Gewebes in eine Hauttasche des cutanen und subcutanen Gewebes. Ribbert transplantierte Haut des Meerschweinchens und des Menschen in das subcutane Gewebe des Kaninchens. Seine Ergebnisse sind wie folgt: In den ersten 3 Tagen nach der Transplantation wächst das übertragene Epithel nicht nur auf seinem eignen mitübertragenen Bindegewebe, sondern auch auf dem des Wirtstieres. Diese Wachstumserscheinungen sind jedoch nicht so stark wie nach Transplantation in dieselbe Species. Nach 3 Tagen hören alle Wachstumsvorgänge auf. Schon am 4. und 5. Tage färben

[1]) Über die histologischen Vorgänge bei der Transplantation von Hautstücken auf Tiere einer andern Species. Zieglers Beiträge. 1893. Bd. 12.

[2]) Über Transplantation auf Individuen andrer Gattung. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. Breslau 1904.

sich die Kerne nicht mehr gut und die Zellen schwellen. An dem 8. Tage sind die Stücke degeneriert. Er erklärt diese Beobachtungen in folgender Weise: Die übertragenen Zellen führen eine gewisse Menge Nahrung mit sich, die es ihnen während der ersten 3 Tage ermöglicht, zu wachsen. Das Wirtstier kann den übertragenen Zellen nur gewisse indifferente Stoffe, wie Sauerstoff und Wasser, zuführen. Die eigentliche Nahrung des Wirtes kann hingegen von den übertragenen Zellen nicht verwertet werden, und deshalb sterben die Zellen nach kurzer Zeit ab. Ribbert sagt hierbei nichts über etwa bestehende Unterschiede in dem Verhalten der Meerschweinchen- und der Menschenhaut nach der Übertragung in das Kaninchen. Seiner kurzen Beschreibung nach scheint er seine Schlußfolgerungen hauptsächlich auf die Versuche mit Meerschweinchen zu stützen.

Wir führten nun eine große Anzahl von Transplantationen von Meerschweinchenhaut in Tiere andrer Species aus und wir wählten hierfür sowohl nahverwandte als auch entferntere Species, nämlich Kaninchen, Hund, Taube und Frosch[1]). Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Versuche und die erhaltenen Resultate.

Reihe a gibt die Anzahl der Stücke an, die für eine bestimmte Zahl von Tagen in eine gewisse Tierart übertragen wurden.

Reihe b gibt die Anzahl der Stücke an, die bei der Untersuchung lebendes Epithel zeigen.

Reihe c gibt die Anzahl der Stücke an, in denen sehr viel lebendes Epithel gefunden wurde, oder in denen Mitosen vorhanden waren. Die Zahl in Parenthese gibt an, in wie vielen der transplantierten Stücke Mitosen gefunden wurden. Die Anzahl der Mitosen in jedem dieser Hautstücke wechselt.

Anzahl der Tage		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Meerschwein	a	10	8	8	5	16	4	7	5	—	7
	b	9	8	7	5	13	4	7	5	—	6
	c	9 (2 M.)	8 (6 M.)	5 (5 M.)	5 (5 M.)	11 (10 M.)	4 (1 M.)	6	5	—	4
Kaninchen	a	2	12	14	4	10	3	7	2	—	8
	b	1	6	8	0	2	0	3	2	—	2
	c	0	2	5 (3 M.)	0	1 (1 M.)	0	2 (2 M.)	1 (1 M.)	—	0

[1]) Wir benutzten zu diesen Versuchen pigmentierte Haut, die vor der Übertragung sorgfältig mit Seife und Wasser gereinigt und sodann mit Alkohol und Sublimat behandelt wurde. Nach Abschluß des Versuchs wurden die Stücke in der großen Mehrzahl der Fälle in Serien geschnitten.

Anzahl der Tage		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hund	a	6	9	10	4	18	6	8	—	—	8
	b	1	6	3	3	6	4	1	—	—	0
	c	0	2 (2 M.)	1 (1 M.)	1 (1 M.)	3 (3 M.)	2 (2 M.)	1 (1 M.)	—	—	0
Taube	a	4	7	13	10	16	—	10	—	1	15
	b	4	7	7	6	10	—	2	—	0	2
	c	1	4 (2 M.)	6 (5 M.)	5 (3 M.)	5 (4 M.)	—	0	—	0	0
Frosch	a	6	1	3	—	—	—	—	—	—	—
	b	1	0	0	—	—	—	—	—	—	—
	c	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—

Zur Erklärung dieser Tabelle mögen folgende Angaben dienen:

A. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Meerschweinchen.

Zehn Stücke wurden nach Ablauf eines Tages untersucht. Neun Stücke zeigten gut erhaltenes Epithel, das voraussichtlich gewachsen wäre. Die Zahl der vorhandenen Mitosen ist sehr gering.

Acht Stücke wurden nach Ablauf von 2 Tagen untersucht; alle zeigten Regeneration, sechs Stücke zeigen Mitosen.

Acht Stücke wurden nach Ablauf von 3 Tagen untersucht; sieben zeigen Regeneration und fünf Stücke enthalten Mitosen.

Nach Ablauf von 4 Tagen zeigten fünf Stücke Regeneration, in allen waren Mitosen vorhanden.

Nach 5 Tagen wurden 16 Stücke untersucht; 13 zeigten Regeneration und 10 Stücke zeigten Mitosen. In zwei dieser Stücke war der Anfang einer Cystenbildung vorhanden.

Vier Stücke, die nach 6 Tagen untersucht wurden, zeigten gute Regeneration. Mitosen waren in einem Stück vorhanden. Alle Stücke zeigten unvollkommene Cystenbildung.

Sieben Stücke, die nach 7 Tagen untersucht wurden, zeigten deutliche Regeneration, mit Mitosen in sechs Stücken. Einige dieser Stücke zeigten unvollkommene Cystenbildung.

Nach 8 Tagen bildeten fünf Stücke fast vollständige Cysten mit regenerierendem Epithel.

Sieben Stücke wurden nach 10 Tagen untersucht; sechs Stücke zeigten Regeneration, zwei dieser sechs Stücke zeigten teilweise Regeneration, während vier bedeutendes Wachstum aufwiesen und fast geschlossene Cysten darstellten.

Wir sehen also, daß nach der Transplantation von Meerschweinchenhaut in Meerschweinchen in der großen Mehrzahl der Fälle Regeneration stattfindet. Falls dann, wie es in einer großen Zahl von Fällen geschieht, Cystenbildung stattfindet, so können die Stücke lange Zeit, vielleicht dauernd, am Leben bleiben.

B. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Kaninchen.

Zwei Stücke wurden nach einem Tage untersucht. In einem dieser Stücke findet sich eine kleine Partie erhaltenen Epithels in einem Haarfollikel. Beide Stücke sind mit polynucleären Leucocyten infiltriert. Mitosen fehlen.

Zwölf Stücke wurden nach 2 Tagen untersucht. Die Hälfte dieser Stücke zeigt eine wechselnde Menge wohlerhaltenen oder regenerierenden Epithels. Die andern sechs sind völlig nekrotisch und zeigen Ansammlungen polynucleärer Leucocyten. Die Anzahl der Leucocyten und die Intensität der Regeneration in den einzelnen Stücken sind ungefähr umgekehrt proportional. Mitosen sind nicht vorhanden.

14 Stücke wurden nach 3 Tagen untersucht. Acht Stücke enthalten lebende Zellen. In dreien regeneriert das Epithel in großem Umfang und in diesen Stücken finden sich Mitosen. In zwei Fällen findet sich wachsendes Epithel nur in den Basalreihen. Mitosen finden sich hier nicht. In drei weiteren Stücken sind nur die Haarfollikel am Leben. Mitosen sind hier nicht anwesend. Die übrigen sechs Stücke sind nekrotisch. Im allgemeinen findet sich wiederum in solchen Stücken die beste Regeneration, die die geringste Zahl von Leucocyten zeigen. Doch ist auch in einigen ganz nekrotischen Stücken die Zahl der Leucocyten nur gering.

Nach 4 Tagen wurden vier Stücke untersucht; alle waren nekrotisch und enthielten viele Leucocyten.

Nach 5 Tagen wurden zehn Stücke untersucht. Zwei derselben waren im Wachstum begriffen. Das eine dieser beiden zeigte bedeutende Regeneration mit einigen Mitosen und nicht viel Leucocyten. Das andre zeigte nur wenig Regeneration in einem Haarfollikel und enthielt große Mengen Leucocyten. Die andern acht Stücke sind völlig nekrotisch; in fünf dieser Stücke befinden sich große Massen von Leucocyten, die drei andern zeigen nur eine geringe Infiltration.

Nach 6 Tagen waren alle drei transplantierten Stücke nekrotisch und mit Leucocyten infiltriert.

Nach 7 Tagen wurden sieben Stücke untersucht. Drei zeigten eine geringe Regeneration, in zweien dieser Stücke fanden sich Mitosen. Die vier andern, nicht regenerierenden Stücke enthalten viele Leucocyten.

Zwei Stücke, die nach 8 Tagen untersucht wurden, zeigten beide Wachstum; in dem einen dieser Stücke war eine dicke Schicht lebenden Epithels mit einer Anzahl von Mitosen und einer nur kleinen Zahl von Leucocyten vorhanden; in dem andern Stück war nur eine kleine regenerierende Strecke mit sehr wenigen Mitosen vorhanden. In diesem Stück fanden sich sehr viele Leucocyten.

Nach 10 Tagen wurden acht Stücke untersucht; darunter waren zwei, die kleine Strecken lebender Epithelzellen zeigten; in dem einen dieser Stücke waren diese auf einen Haarfollikel beschränkt. Beide waren mit Leucocyten infiltriert und enthielten keine Mitosen. Die übrigen sechs Stücke waren nekrotisch, und zwei unter diesen sechs Stücken zeigten viele polynucleäre Leucocyten.

Diese Versuche zeigen, daß Meerschweinchenhaut nach Transplantation in Kaninchen nicht so schnell zugrunde geht wie frühere Autoren meinten. Nach 10 Tagen finden wir lebendes Epithel in zwei transplantierten Stücken und 8 Tage nach der Transplantation finden wir Wachstumsvorgänge in mehreren Stücken. Aber die Zellproliferation ist nicht so bedeutend wie nach Transplantation in das Meerschweinchen. Es kommt in keinem Falle zu dem Beginn einer Cystenbildung, wie das nach der Transplantation in das Meerschweinchen der Fall ist; das Meerschweinchenepithel wächst nicht über das benachbarte Epithel des Kaninchens herüber, um eine Cyste zu bilden.

Also die Wachstumsenergie des Meerschweinchenepithels ist im Kaninchen gehemmt. Es beginnt sodann das Bindegewebe des Kaninchens in der Umgebung der Meerschweinchenhaut zu proliferieren und 10 Tage nach der Transplantation übt es einen Druck auf das lebende Meerschweinchengewebe aus; zugleich dringen kleine mononucleäre Zellen von dem umgebenden Gewebe des Kaninchens in die Meerschweinchenhaut, die dadurch, wie es scheint, allmählich zerstört wird.

Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß wir in einigen Fällen in dem transplantierten Epithel eine sehr weitgehende Hornbildung finden. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die ungünstigen Bedingungen,

unter denen das Epithel lebt, daß insbesondere der Druck des umgebenden Bindegewebes die Ursache der Verhornung darstellen.

Doch ist dieses Resultat durchaus nicht charakteristisch für die Transplantation von Epithel in eine andre Species, sondern, wie der eine von uns das früher zeigte[1]), finden wir ähnliche Beziehungen zwischen umgebendem Bindegewebe und transplantiertem Epithel nicht so selten bei der früher beschriebenen Serientransplantation von Meerschweinchenepithel in andre Meerschweinchen. Unter diesen Umständen kommt es nicht zur Cystenbildung in dem transplantierten Epithel und das umgebende Bindegewebe des Meerschweinchens, welches als Wirt dient, drückt auf das transplantierte Epithel, infiltriert es und verursacht so am Ende seinen Tod. Eine solche Reaktion findet also in solchen Fällen statt, in denen das transplantierte Epithel nicht genügende Wachstumsenergie zeigt, so daß eine Cystenbildung ausbleibt. Unter diesen Umständen ist das normale Epithel wehrlos gegenüber dem Vordringen des umgebenden Bindegewebes.

Bemerkenswert ist ferner, daß nach Übertragung von Meerschweinchenhaut in Kaninchen eine Infiltration des transplantierten Gewebes mit polynucleären Leucocyten sehr häufig ist. Dies beruht auf der Tatsache, daß unter diesen Umständen eine bakterielle Infektion der übertragenen Haut viel häufiger ist, als nach Übertragung in Meerschweinchen, obwohl in beiden Fällen ganz dieselbe Technik benutzt wurde. Und diese Infektion verhinderte offenbar in einer großen Zahl von Versuchen Regeneration des übertragenen Gewebes. Menge der Leucocyten und Intensität des Wachstums stehen gewöhnlich in umgekehrter Proportion. Wir können wohl mit Sicherheit annehmen, daß ohne diesen komplizierenden Faktor der bakteriellen Infektion die Übertragungsversuche beim Kaninchen einen viel größeren Erfolg aufgewiesen hätten.

In einer Anzahl von Fällen wurde die in das Kaninchen übertragene Meerschweinchenhaut nach einiger Zeit aus dem Kaninchen herausgenommen und in das Meerschweinchen zurücktransplantiert, wie das in ähnlicher Weise bei der Serientransplantation der Meerschweinchenhaut früher geschehen war. Die Haut verblieb sodann lange genug im Meerschweinchen, um feststellen zu können, ob zur Zeit der Herausnahme aus dem Kaninchen das Gewebe noch genügend Vitalität besaß, um im Meerschweinchen zu wachsen.

---

[1]) Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. I. Archiv f. Entw.-Mech. Bd. 24. 1907.

23 Hautstücke wurden auf diese Weise behandelt. Nur in drei Stücken fand nach der Rücktransplantation Wachstum statt, nämlich in den Stücken, die die kürzeste Zeit in dem Kaninchen sich befunden hatten. (1 Tag — zwei Stücke, 2 Tage — ein Stück.)

Nach längerem Aufenthalt im Kaninchen wurde Wachstum nach Rücktransplantation nicht beobachtet. Dies beruht wohl 1) auf dem das Meerschweinchenepithel schwächenden Einfluß der Kaninchenkörperflüssigkeit, 2) auf der Bakterientätigkeit nach Übertragung in das Kaninchen, verbunden mit der darauffolgenden Ansammlung von Leucocyten.

C. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Hunde.

Nach 1 Tag wurden sechs Stücke transplantierter Meerschweinchenhaut untersucht. Alle sind völlig nekrotisch mit Ausnahme eines Stückes, in dem noch einige Zellen am Leben sind. Die polynucleären Leucocyten sind sehr zahlreich in drei Stücken, in den drei andern sind dieselben nur in geringer Zahl vorhanden.

Nach 2 Tagen wurden neun Stücke untersucht, und sechs zeigen lebende Zellen. In zwei dieser letzteren ist die Regeneration in den Basalreihen des transplantierten Epithels ganz ausgesprochen, Mitosen finden sich in geringer Zahl in dem Haarfollikel in dem einen dieser beiden Stücke. In den vier andern Stücken finden sich lebende Zellen nur in den Haarfollikeln, und in einem Stück finden sich in einem solchen Haarfollikel einige Mitosen. Die Zahl der Leucocyten ist sehr beträchtlich in einem Stück, in drei weiteren Stücken ist die Zahl der Leucocyten etwas geringer, aber doch nicht unbedeutend. In fünf weiteren Stücken finden sich nur wenige Leucocyten.

Nach 3 Tagen wurden zehn Stücke untersucht; drei Stücke enthalten lebendes Epithel; eines dieser drei Hautstücke zeigt Regeneration in den Basalreihen, hier sind auch einige Mitosen vorhanden, in den beiden andern Stücken ist lebendes Epithel nur in den Haarfollikeln vorhanden. Zwei der sieben nekrotischen Stücke sind stark mit Leucocyten infiltriert.

Nach 4 Tagen wurden vier Stücke untersucht; drei dieser Stücke zeigen ein wenig Wachstum am Rande. Eines dieser drei Stücke enthält Mitosen, in einem andern Stück ist das Vorkommen von Mitosen unsicher. Die Zahl der Leucocyten ist in diesen Stücken nicht sehr beträchtlich.

Nach 5 Tagen wurden 18 Stücke untersucht. Ein Hautstück zeigt gute Regeneration mit vielen Mitosen, fünf weitere zeigen kleine Strecken regenerierenden Epithels in den Basalreihen, darunter zwei Stücke, in denen Mitosen in den Haarfollikeln vorhanden sind. Die übrigen zwölf Stücke sind nekrotisch, und vier derselben zeigen bedeutende Leucocyteninfiltration.

Nach 6 Tagen wurden sechs Stücke untersucht und vier derselben zeigen Regeneration. In zwei der letzteren findet sich beträchtliches Wachstum in den Basalreihen; eine Anzahl Mitosen sind vorhanden. Die beiden andern Stücke zeigen wenig Regeneration und keine Mitosen. Das fünfte und sechste Stück ist nekrotisch und beide sind stark mit Leucocyten infiltriert.

Nach 7 Tagen wurden acht Stücke untersucht, aber nur ein einziges zeigt Regeneration. Hier findet sich eine beträchtliche Schicht von wachsenden Zellen mit Mitosen an verschiedenen Plätzen. Trotz dieser Regenerationserscheinungen ist das Stück von einer beträchtlichen Masse polynucleärer Leucocyten umgeben. Auch die übrigen sieben Stücke, mit Ausnahme eines einzigen, zeigen eine große Zahl von Leucocyten.

Acht Stücke, die nach 10 Tagen untersucht wurden, zeigten kein Wachstum. Nur in einem dieser Stücke findet sich eine größere Zahl von Leucocyten.

Auch in dieser Serie wurde eine Anzahl von Stücken wieder in das Meerschweinchen zurücktransplantiert, nachdem sie 1—5 Tage in dem subcutanen Gewebe des Hundes gehalten worden waren. Nur wenige dieser zurücktransplantierten Stücke zeigten Wachstum. Doch auch nach 5tägigem Aufenthalt im Hunde zeigte ein Hautstück Regeneration nach Rückübertragung in ein Meerschweinchen. Besonders bemerkenswert ist aber, daß nach einem vorherigen Aufenthalt im Hunde auch im Meerschweinchen nachher das stattfindende Wachstum beträchtlich geringer ist als nach direkter Transplantation im Meerschweinchen. Das umgebende Wirtsbindegewebe dringt teilweise in die Reste des Meerschweinchenepithels. Auch wo teilweise Cystenbildung stattfand, drang das umgebende Bindegewebe in die Cyste ein. Im allgemeinen ist der Erfolg nach Rücktransplantation in das Meerschweinchen besser bei den Hautstücken, die erst im Hunde lagen, als bei den in Kaninchen übertragenen. Das beruht wahrscheinlich auf der etwas geringeren Leucocyteninfiltration (Infektion) beim Hunde.

D. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Tauben.

Nach 1 Tag wurden vier transplantierte Hautstücke untersucht. Alle zeigen eine beträchtliche Schicht wohlerhaltenen Epithels. Leucocyten und Mitosen fehlen.

Nach 2 Tagen wurden sieben Stücke untersucht und alle zeigen wohlerhaltenes Epithel. In zweien dieser Hautstücke ist die ganze Schicht transplantierten Epithels am Leben, das eine dieser beiden Stücke zeigt zahlreiche Mitosen, das andre enthält nur eine geringe Zahl Mitosen in einem Haarfollikel. In vier weiteren Stücken sind die Zellen in den Basalreihen wohlerhalten, und in dem siebenten Stück sind lebende Zellen nur in einem Haarfollikel vorhanden. In den letztgenannten fünf Stücken finden sich keine Mitosen. Leucocyten sind zahlreich in zwei Stücken.

Nach 3 Tagen wurden 13 Stücke untersucht. Sieben zeigten lebendes Epithel. In einem dieser Stücke war die ganze Dicke des transplantierten Epithels erhalten, aber Mitosen waren nicht vorhanden. In den sechs andern fanden sich lebende Zellen in den Basalreihen und fünf der letztgenannten Stücke zeigten Mitosen, und zwar hauptsächlich in den Haarfollikeln. Die übrigen sechs Stücke sind völlig nekrotisch mit einer gewissen Zahl von Leucocyten in vier Stücken. Die Zahl der Leucocyten ist verschieden groß in den verschiedenen Stücken, aber in der Mehrzahl der Stücke finden sich einige Leucocytenhaufen. An einer Stelle sind die Epithelzellen geschwollen und die Kerne caryolytisch. Diese Schwellung der übertragenen Epithelzellen war viel verbreiteter in den Stücken die nach 2 Tagen untersucht worden waren. Hier fanden wir in allen Stücken Zellen in den oberen Reihen des Epithels, die mehr oder weniger geschwollen und deren Kerne etwas caryolytisch waren.

Nach 4 Tagen wurden zehn Stücke untersucht. Sechs dieser Stücke zeigten wohlerhaltenes Epithel. Und drei dieser sechs Stücke zeigen Regeneration in allen Schichten des transplantierten Epithels und sie zeigen ferner Mitosen. Letztere sind jedoch nur in einem dieser drei Stücke in größerer Zahl vorhanden. Drei weitere Stücke zeigen lebende Zellen in den Basalreihen; in einem dieser Stücke war möglicherweise eine Mitose vorhanden. Die übrigen vier Stücke sind völlig nekrotisch, aber frei von Leucocyten, während in zwei regenerierenden Stücken einige Leucocytenhaufen vorhanden sind.

Nach 5 Tagen wurden 16 Stücke untersucht. Zehn derselben zeigen Wachstum. In zweien dieser zehn Stücke ist eine größere

Lage wohlerhaltenes Epithel vorhanden, mit einigen Mitosen in dem einen dieser beiden Stücke. Sechs weitere enthalten nur lebende Zellen in den Basalreihen, und in zweien dieser sechs Stücke finden sich einige Mitosen. Zwei der Stücke zeigen lebende Zellen nur in Haarfollikeln. Die übrigen sechs Stücke sind völlig nekrotisch. Die Leucocyten sind zu dieser Zeit nicht zahlreich; doch enthalten einige nekrotische Stücke kleine Leucocytenhaufen. Nach 4 und 5 Tagen finden wir in den oberen Epithelreihen häufig eine Anslaugnng und Vacuolisierung der Zellen.

Nach 7 Tagen wurden zehn Stücke untersucht. Nur zwei dieser zehn Stücke enthielten lebende Zellen und zwar nur in sehr geringer Zahl, ohne irgendwelche Mitosen und mit nur wenigen Leucocyten. Die übrigen acht Stücke sind ganz nekrotisch, und zwei dieser acht Stücke sind merklich von Leucocyten infiltriert.

Nach 10 Tagen wurden 15 Stücke untersucht. Zwei derselben zeigen sehr kleine Gebiete mit lebendem Epithel. Die Anzahl der polynucleären Leucocyten ist gewöhnlich klein.

Aus diesen Versuchen folgt, daß nach Transplantation in die Taube Zellproliferation in dem Meerschweinchenepithel während der ersten 5 Tage stattfindet. Doch ist das Wachstum nach 5 Tagen etwas geringer als nach 3 oder 4 Tagen. Während im Kaninchen nach 3 bis 5 Tagen die Meerschweinchenhaut nicht so wohl erhalten ist wie zu gleicher Zeit in der Taube, ist nach 7 bis 8 Tagen die Regeneration in dem Kaninchen entschieden besser als in der Taube. Und nach 10 Tagen, zu einer Zeit, wo die Zellproliferation aufgehört hat, ist die Quantität lebenden Epithels ebenfalls in dem Kaninchen größer als in der Taube.

Wäre es möglich, die Bakterienwirkung auszuschalten, so würde dieser Unterschied noch viel größer sein, da gerade in dem Kaninchen Bakterien sehr aktiv sind, während sie in der Taube am meisten zurücktreten.

In der Taube ist das Wachstum bis zum 5. Tag sehr gut, wenn auch nicht so gut wie nach Transplantation in das Meerschweinchen. Nach dem 5. Tag hört das Wachstum auf, ohne daß, wie es scheint, eine bakterielle Infektion hierfür verantwortlich ist.

Hautstücke, die von der Taube in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurden, zeigten Proliferation in einer bedeutend größeren Zahl von Fällen als solche Stücke, die vom Kaninchen in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurden. Die Retransplantation war am erfolgreichsten, wenn sie innerhalb der ersten Tage nach der

Transplantation in die Taube vorgenommen wurde. Die Vitalität der Stücke nahm dann in der Taube bald ab, und Hautstücke, die länger als 5 Tage in der Taube gewesen waren, konnten nicht erfolgreich übertragen werden. Die Unterschiede in der Rückübertragung, die zwischen Kaninchen und Taube bestehen, beruhen wahrscheinlich auf der größeren Infektion beim Kaninchen.

E. Transplantation von Meerschweinchenhaut in Frösche.

Zehn Stücke Meerschweinchenhaut wurden in das subcutane Gewebe von Fröschen transplantiert. Dieselben wurden zu verschiedenen Zeiten, bis längstens 3 Tage nach vorgenommener Transplantation, untersucht.

Schon im Laufe der ersten 24 Stunden wird die Mehrzahl der transplantierten Epithelzellen kleiner und pyknotisch. Die Haarfollikel leisten am längsten Widerstand. Nach 19 Stunden sind noch einige Epithelzellen am Rande der Stücke relativ gut erhalten. Die übrigen Zellen sind nekrotisch. Nach Ablauf von 24 Stunden sind alle Zellen pyknotisch. Ähnlich verhalten sich die Zellen nach 3 Tagen. Keine oder nur sehr wenige Leucocyten sind in den einzelnen Stücken sichtbar.

In einer Anzahl von Fällen wurden Hautstücke vom Frosch in das Meerschweinchen zurücktransplantiert. Im ganzen wurden 24 Hautstücke von Fröschen in Meerschweinchen zurücktransplantiert. Die einzelnen Stücke verweilten vor der Rücktransplantation $3^1/_2$ Stunden bis 2 Tage 19 Stunden in Fröschen. Nur einige Stücke, die nicht länger als $3^1/_2$ Stunden in dem Frosche verweilt hatten, zeigten eine geringe Regeneration nach etwa 5—6tägigem Verweilen im Meerschweinchen, aber sogar die Mehrzahl der nach $3^1/_2$ Stunden zurücktransplantierten Stücke war nekrotisch. Alle später zurücktransplantierten Stücke waren völlig nekrotisch. Nach der Zurücktransplantation in das Meerschweinchen zeigt die Mehrzahl der Stücke eine beträchtliche Zahl von Leucocyten. Die in den Frosch transplantierten Stücke waren also im Frosche selbst frei oder fast frei von Leucocyten. Aber nach der Rücktransplantation in das Meerschweinchen wurden die Stücke von Leucocyten invadiert, obwohl die Berührung der Hautstücke mit der Außenseite des Frosches oder des Meerschweinchens bei der Operation vermieden wurde.

Die Körperflüssigkeit des Frosches scheint also die Hautstücke in etwa 6 Stunden abzutöten oder jedenfalls ihre Vitalität bedeutend

zu schwächen, ferner scheinen die Bakterien, die wohl nicht ganz von der Meerschweinchenhaut entfernt werden können, nach der Rücktransplantation in das Meerschweinchen eine verstärkte Virulenz anzunehmen.

Schlußfolgerungen.

1) Nach Transplantation von Meerschweinchenhaut in Tiere andrer Species wächst das Epithel zu keiner Zeit so aktiv, wie nach Transplantation in das Meerschweinchen.

2) Die Periode aktiven Wachstums (Vorhandensein von Mitosen) in dem in andre Species transplantierten Epithel ist nicht unbeträchtlich größer, als nach früheren Angaben zu erwarten war. Nach Übertragung in das Kaninchen finden wir Wachstumserscheinungen noch nach 8 Tagen, im Hunde nach 7 Tagen, und in der Taube nach 5 Tagen.

3) Die Unterschiede im Wachstum nach Transplantation in das Meerschweinchen einerseits und in andre Species anderseits werden um so deutlicher, je mehr Tage nach der Übertragung verstrichen sind. Nach Ablauf von 8 Tagen können Wachstumserscheinungen nur in der in Meerschweinchen übertragenen Haut beobachtet werden.

4) Das Absterben des übertragenen Epithels erfolgt unter folgenden Umständen:

a) In einer Anzahl von Fällen finden wir die übertragenen Stücke nach einiger Zeit geschrumpft und nekrotisch. Wir müssen hierbei drei Faktoren berücksichtigen: 1) Es ist möglich, daß die Gewebsflüssigkeit von Tieren andrer Species direkt schädlich auf die übertragenen Gewebe wirkt und dieselben zum Absterben bringt. Daß die Gewebsflüssigkeit schädlich wirken kann, darauf weist z. B. der Befund des Aufschwellens übertragener Epithelzellen hin, der besonders nach Übertragung der Haut in Tauben erhoben wird. 2) Bakterielle Wirkungen lassen sich in vielen Fällen nicht ausschließen. Die Nekrose mag durch Bakterien veranlaßt sein. 3) Der operative Eingriff als solcher mag das Epithel schädigen. Nach der Übertragung findet sich sicherlich in den ersten Tagen das Epithel unter abnormalen Bedingungen. Wir finden dementsprechend nicht nur nach Transplantation in andre Species, sondern auch in Meerschweinchen, daß besonders die auf allen Seiten von einer Bindegewebskapsel eingeschlossenen Haarfollikel am längsten am Leben bleiben und die größte Zahl von Mitosen zeigen, oder daß hier allein Mitosen

sich finden. Die Haarfollikel sind besser gegen die schädigenden Wirkungen der Umgebung geschützt. Es ist nun nicht möglich, in den einzelnen Fällen festzustellen, welcher dieser drei Faktoren für die Nekrose des Epithels verantwortlich zu machen ist.

b) Wir finden noch wohlerhaltene lebende Zellen, die in einzelnen Fällen noch schwache Wachstumserscheinungen zeigen mögen; in andern Fällen hat das Wachstum aufgehört, aber die Zellen sind am Leben und zuweilen wird eine große Menge Keratin gebildet. Das Bindegewebe des Wirtes umgibt nun mehr und mehr das transplantierte Hautstück und übt einen Druck auf dasselbe aus. Kleine Rundzellen wandern aus dem Bindegewebe des Wirtes aus und invadieren das transplantierte Epithel. Unter diesen Umständen geht das transplantierte Epithel allmählich zugrunde. Wir können nicht die Möglichkeit ausschließen, daß, falls das Wirtsgewebe sich passiv verhalten hätte, das Leben der transplantierten Stücke viel länger gedauert hätte. Wir fanden ein solches Verhalten des Epithels besonders nach Transplantation in Kaninchen. Aber es ist nicht charakteristisch für diese Tierart. Wir finden es auch in Meerschweinchen im Falle der Serientransplantation. Dieses Verhalten der Zellen zeigt nur an, daß die Wachstumsenergie der Zellen geschwächt war, daß sie nicht genügte, um das Zusammenschließen des Epithels zu einer Cyste zu ermöglichen.

5) Die Transplantation in eine fremde Species bewirkt eine Schwächung des transplantierten Epithels. Das ergibt sich daraus, daß nach Rückübertragung in das Meerschweinchen die lebenden Zellen häufig nur eine sehr geringe Wachstumsenergie zeigen. Ähnliches wurde, wie früher mitgeteilt, bei Serientransplantation von Epithel im Meerschweinchen zuweilen gefunden.

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den früheren Versuchen des einen von uns über experimentelle Abschwächung und Erhöhung der Wachstumsenergie bei Tumoren[1]). Nur ist es möglich, diese experimentellen Einwirkungen bei Versuchen mit Tumorgewebe viel deutlicher zum Vorschein zu bringen.

6) Unsre Versuche weisen darauf hin, daß es nicht gleichgültig ist, in welche Tierspecies das Meerschweinchenepithel übertragen wird. Die Wachstumsenergie blieb am längsten beim Kaninchen erhalten, nämlich 8 Tage lang. Etwas weniger günstig war Über-

---

[1]) Leo Loeb, On some conditions determining variations in the energy of tumorgrowth. American Medicine. Vol. X. No. 7. 1905.

tragung in den Hund, in dem das Wachstum nach 7 Tagen aufhörte. In der Taube fand kein Wachstum später als 5 Tage nach der Transplantation statt. In dem Frosche findet kein Wachstum statt, was bei der Körpertemperatur dieses Tieres zu erwarten war. Trotzdem weisen die Versuche, in denen die Haut in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurde, darauf hin, daß der Frosch ein sehr ungünstiger Boden für die Meerschweinchenhaut ist, und zwar ein viel ungünstigerer als Kaninchen, Hund oder Taube. Wir fanden ja, daß Stücke, die länger als $3^1/_2$ Stunden in dem Frosche gewesen waren, nach Rücktransplantation in das Meerschweinchen nicht wuchsen.

Wir können daher aus diesen Versuchen mit Wahrscheinlichkeit schließen, daß verschiedene Species verschieden günstig sind für das Wachstum transplantierter Meerschweinchenhaut. Wir können die verschiedenen Tierarten in eine Reihe anordnen, in der die Zuträglichkeit des Mediums für das übertragene Epithel graduell abnimmt: 1) Meerschweinchen, 2) Kaninchen, 3) Hund, 4) Taube, 5) Frosch.

Wir sehen, daß diese Reihe gleichzeitig die Verwandtschaft der Species mit dem Meerschweinchen ausdrückt. Je weiter entfernt eine Species in der Tierreihe von dem Meerschweinchen steht, desto ungünstiger ist sie als ein Medium für transplantiertes Gewebe des Meerschweinchens.

7) Nun haben wir aber in diesen Versuchen einen komplizierenden Faktor zu berücksichtigen, nämlich die Wirkung von Bakterien, welche wohl ganz von der zu übertragenden Haut nicht entfernt werden können. Ihr Wachstum hängt 1) davon ab, ob die Species, in die die Haut übertragen wird, für ihre Entwicklung günstig ist, und 2) ob die Species für die transplantierte Haut günstig ist. Je mehr Haut abstirbt, desto mehr Gelegenheit werden gewisse Mikroorganismen haben, auf dem nekrotischen Gewebe zu wachsen. Wir fanden, daß das Kaninchen und auch der Hund sehr günstig für Bakterienentwicklung (soweit die Hautbakterien in Betracht kommen) sind; daß umgekehrt die Taube keinen günstigen Nährboden darstellt. Nichtsdestoweniger hört in der Taube nach 5 Tagen das Wachstum auf, nachdem es in den ersten Tagen, wohl wegen des Fehlens von Bakterien, sehr gut gewesen war. Bei Kaninchen und Hund, wo in den ersten Tagen starke Bakterientätigkeit vorlag, finden wir Gewebewachstum noch nach 8 (bzw. 7) Tagen. Wir können wohl annehmen, daß, falls die Bakterienwirkung ganz ausgeschaltet werden könnte, die Unterschiede zwischen den verschie-

denen Species viel markanter wären. Bei Versuchen mit dem Frosch fanden wir die Bakterientätigkeit sehr stark, sobald die Stücke in das Meerschweinchen zurücktransplantiert wurden. Es ist wenigstens sehr wahrscheinlich, daß die Leucocytenansammlungen, die wir dann finden, auf Bakterienwirkung zurückzuführen sind. Nichtsdestoweniger ist es, wie oben erwähnt, sehr wahrscheinlich, daß die Gewebsflüssigkeit des Frosches sehr ungünstig auf die Meerschweinchenhaut wirkt.

In Anbetracht des komplizierenden Eingreifens der Bakterientätigkeit beabsichtigen wir unsere Versuche mit andern Tierspecies weiter zu führen, um die hier erhaltenen Resultate zu prüfen und ganz sicher zu stellen.

:: VERLAG VON WILHELM ENGELMANN IN LEIPZIG ::

Soeben ist erschienen:

Anleitungen

zu den

Präparierübungen an der menschlichen Leiche

von

Georg Ruge
o. ö. Professor der Anatomie und Direktor der anatomischen Anstalt in Zürich

Vierte, verbesserte und vermehrte Auflage

Erster Band

Mit 143 Figuren im Text

gr. 8. In Leinen geb. ℳ 9.—

Der Unterkiefer des Homo Heidelbergensis

Ein Beitrag zur Paläontologie des Menschen

von

Dr. Otto Schoetensack
Privatdozent an der Universität Heidelberg

Mit 13 Tafeln, davon 9 in Lichtdruck. 9 Bogen gr. 4. Preis ℳ 14.—.

Diese Abhandlung liefert einen wertvollen Beitrag zur Paläontologie des Menschen auf Grund eines bei Heidelberg (Mauer) i. J. 1907 gemachten Fundes (Unterkiefers), den man mit Sicherheit als den geologisch ältesten bekannten Menschenrest bezeichnen kann. Die Altersbestimmung ergibt sich ganz einwandfrei aus der Lagerstätte des Fossils im geologischen Profil und aus seiner Zugehörigkeit zu den schon seit Bronns Zeiten durch reichliche Funde diluvialer Säugetierreste bekannten Maurer Sanden. Diese haben zweifellos ein altdiluviales Alter und nähern sich faunistisch, besonders durch das häufige Vorkommen von Rhinoceros etruscus, schon dem jüngsten Tertiär. So entspricht denn auch der eigenartige Typus des Homo Heidelbergensis ganz seinem hohen Alter. Bei einer Vergleichung mit anderen Funden kommen von den nächst ältesten Menschenresten die Schädel von Spy, Krapina, La Naulette und einige andere in Betracht, aber kein einziger von diesen kann es mit dem Heidelberger Fund hinsichtlich der morphologischen Bedeutung aufnehmen. Er übertrifft sie alle durch die Kombination primitiver Merkmale und bedeutet den weitesten Vorstoß abwärts in die Morphogenese des Menschenskeletts, den wir bis heute zu verzeichnen haben. Die bildliche Beigabe entspricht dem gründlich durchgearbeiteten Text und bringt das seltene Fossil, das voraussichtlich in nächster Zeit häufiger Gegenstand lebhafter Diskussion sein wird, in natürlicher Größe teils mit Röntgendurchleuchtung in zahlreichen Lichtdrucken recht gut zur Anschauung.

(Schwäbische Kronik, des Schwäbischen Merkurs zweite Abteilung, 1. Blatt, 12. Dez. 1908.)

Inhalt des ersten Heftes.

Seite

A. L. Hagedoorn, On the Purely Motherly Character of the Hybrids Produced from the Eggs of Strongylocentrotus. (With 19 figures in text.) 1

Paul Steinmann, Organisatorische Resultanten. Studien an Doppelplanarien. I. (Mit 2 Figuren im Text.) 21

T. Brailsford Robertson, Note on the Chemical Mechanics of Cell-Division 29

Julius Tandler und Siegfried Grosz, Über den Einfluß der Kastration auf den Organismus. I. Beschreibung eines Eunuchenskelets. (Mit 16 Figuren im Text.) 35

Karl Peter, Eine Defektbildung bei einer Larve von Phallusia mamillata. (Mit 3 Figuren im Text.) 62

Karl Peter, Eine Methode zum Durchschneiden von Seeigeleiern 71

Leo Loeb und W. H. F. Addison, Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. II. Transplantation der Haut des Meerschweinchens in Tiere verschiedener Species 73

Leo Loeb, Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. III. Die Erzeugung von Decidnen in dem Uterus des Kaninchens. (Mit Taf. I u. II.) . . 89

C. M. Child, The Regulation of Mutilated Primordia in Tubularia. (With 20 figures in text.) 106

Jacques Loeb, Über die chemischen Bedingungen für die Entstehung eineiiger Zwillinge beim Seeigel. (Mit 11 Figuren im Text.) 119

Marcus Hartog, Mitokinetism in the mitotic spindle and in the Polyasters. (With 6 figures in text.) 141

Autoreferate: Marcus Hartog, Cork, »Mechanism and Life« 146

Marcus Hartog, Cork, »The Transmission of aequired Characters« . 147

Referate: Göbel, K., Einleitung in die experimentelle Morphologie der Pflanzen 149

Strasser, H., Lehrbuch der Muskel- und Gelenkmechanik, I. Bd. . . 151

:: VERLAG VON WILHELM ENGELMANN IN LEIPZIG ::

Vorträge und Aufsätze über Entwickelungsmechanik der Organismen

herausgegeben von **Wilhelm Roux**

Heft 1: **Die Entwickelungsmechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft.** Eine Ergänzung zu den Lehrbüchern der Entwickelungsgeschichte und Physiologie der Tiere. Nach einem Vortrag, gehalten in der ersten allgemeinen Sitzung der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Breslau am 19. September 1904 von Wilhelm Roux. Mit 2 Tafeln und 1 Textfigur. gr. 8. ℳ 5.—

Heft 2: **Über den chemischen Charakter des Befruchtungsvorganges** und seine Bedeutung für die Theorie der Lebenserscheinungen von Jacques Loeb. gr. 8. ℳ —.80

Heft 3: **Anwendung elementarer Mathematik auf biologische Probleme.** Nach Vorlesungen, gehalten an der Wiener Universität im Sommersemester 1907 von Hans Przibram. Mit 6 Figuren im Text. gr. 8. ℳ 2.40

Heft 4: **Über umkehrbare Entwickelungsprozesse und ihre Bedeutung für eine Theorie der Vererbung** von Eugen Schultz. gr. 8. ℳ 1.40

Heft 5: **Über die zeitlichen Eigenschaften der Entwicklungsvorgänge** von Wolfgang Ostwald. Mit 43 Figuren im Text und auf 11 Tafeln. gr. 8. ℳ 2.80

19

Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums

III. Die Erzeugung von Deciduen in dem Uterus des Kaninchens

von

Leo Loeb

Mit 2 Tafeln

Sonderabdruck aus dem
Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen
Herausgegeben von Prof. Wilh. Roux in Halle a/S.
XXVII. Band, 1. Heft
Ausgegeben am 12. Januar 1909

Leipzig
Wilhelm Engelmann
1909

Das

Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen

steht offen jeder Art von exakten Forschungen über die „Ursachen“ der Entstehung, Erhaltung und Rückbildung der organischen Gestaltungen*).

Bis auf weiteres werden auch kritische Referate und zusammenfassende Übersichten über andern Orts erschienene Arbeiten gleichen Zieles, sowie Titelübersichten der bezüglichen Literatur aufgenommen.

Das Archiv erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung in zwanglosen Heften sowohl in bezug auf den Umfang, wie auch auf die Zeit des Erscheinens; mit etwa 40 Druckbogen wird ein Band abgeschlossen.

Die Herren Mitarbeiter erhalten unentgeltlich 40 Sonderdrucke ihrer Arbeiten; eine größere Anzahl Sonderdrucke wird bei Vorausbestellung gegen Erstattung der Herstellungskosten geliefert, unter der Voraussetzung, daß die Exemplare nicht für den Handel bestimmt sind. Referate, Besprechungen und Autoreferate werden mit ℳ 40.— für den Druckbogen nach Abschluß des Bandes honoriert.

Die Zeichnungen der Textfiguren sind im Interesse der rascheren Herstellung womöglich in der zur Wiedergabe durch Zinkätzung geeigneten Weise auszuführen**). Die Textfiguren sind vom Texte gesondert beizulegen; an den Einfügungsstellen im Texte sind die Nummern der bezüglichen Figuren anzubringen. Sind die eigentlich für den Text bestimmten, in linearer bzw. punktierter Manier hergestellten Figuren sehr zahlreich, so werden sie besser auf Tafeln beigegeben. Tafeln sind in der Höhe dem Format des Archivs anzupassen; für jede Tafel ist eine Skizze über die Verteilung der einzelnen Figuren beizufügen.

Die Einsendung von Manuskripten wird an den Herausgeber erbeten.

Der Herausgeber:
Prof. Dr. Wilh. Roux,
Halle a/d. S. (Deutschland).

Der Verleger:
Wilhelm Engelmann,
Leipzig.

---

*) Den in nichtdeutscher: in englischer, italienischer oder französischer Sprache zu druckenden Originalabhandlungen ist eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse, sei es in der Sprache des Originals oder in deutscher Sprache beizufügen.

**) Dies geschieht in linearer bzw. punktierter Zeichnung mit tiefschwarzer Tinte oder Tusche, kann aber leicht auch durch nachträgliches Überzeichnen der Bleistiftzeichnung mit der Tuschfeder hergestellt werden. Wer jedoch im Zeichnen mit der Feder nicht geübt ist, kann die einfache Bleistiftzeichnung einsenden, wonach sie von technischer Seite überzeichnet wird. Die Bezeichnungen (Buchstaben oder Ziffern) sind bloß schwach mit Bleistift einzutragen, sofern sie der Autor nicht kalligraphisch herzustellen vermag. Anweisungen für die Herstellung wissenschaftlicher Zeichnungen zu Textfiguren mit Ausführungen über die einzelnen Herstellungsarten und Proben derselben stellt die Verlagsbuchhandlung den Herren Mitarbeitern gern unentgeltlich zur Verfügung.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
25 OCT 11
LIBRARY

Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums.

III. Die Erzeugung von Deciduen in dem Uterus des Kaninchens [1]).

Von

Leo Loeb.

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie der University of Pennsylvania.)

Mit Tafel I und II.

Eingegangen am 19. Oktober 1908.

1) Nach der Befruchtung und insbesondere nach der Einbettung des Eies in dem Uterus finden in dem letzteren auffallende Wachstumsvorgänge statt, die sich nicht nur quantitativ durch ihre Intensität von einfach regenerativen Prozessen unterscheiden, sondern auch zu qualitativ abweichenden Gewebsstrukturen führen. Eine direkte experimentelle Analyse der Bildung des mütterlichen Teiles der Placenta (der Decidua) ist bisher nicht unternommen worden. Auch der Gedanke Borns, daß das Corpus luteum eine Drüse mit innerer Secretion darstelle, die für den Verlauf der Schwangerschaft von Bedeutung sei, konnte zu einer direkten Analyse nicht führen, da insbesondere in den Versuchen von Fraenkel als das Kriterion einer solchen Wirkung des Corpus luteum der Fortbestand oder die Unterbrechung der Schwangerschaft genommen wurde. Nun ist die Schwangerschaft leicht durch eine Anzahl nicht spezifischer experimenteller Eingriffe zu beeinflussen und so kommt es, daß es bis heute nicht möglich war, den Einfluß des Corpus luteum auf den Verlauf der Schwangerschaft einwandfrei festzustellen. Aber auch falls dies der Fall gewesen wäre, würde dadurch keine Einsicht

[1]) Die Mittel, die die Ausführung der Versuche über die Deciduabildung beim Kaninchen ermöglichten, wurden mir von dem Rockefeller Institut for Medical Research zur Verfügung gestellt.

in die Bildungsbedingungen der Placenta gewonnen worden sein, da ja die Schwangerschaft nicht nur von der Bildung der Decidua, sondern auch von andern Bedingungen abhängen konnte. Eine Feststellung, welche dieser Bedingungen bei der obengenannten Versuchsanordnung bei dem Nichtzustandekommen oder bei der Unterbrechung der Schwangerschaft von Bedeutung war, war unmöglich.

2) Um die Bedingungen, die zu der Bildung der mütterlichen Placenta führen, kennen zu lernen, führte ich daher bei Meerschweinchen eine sehr große Zahl von Versuchen aus, über die schon anderswo kurz berichtet wurde[1]). Es ergab sich, daß es möglich ist, beim Meerschweinchen Deciduen in beliebiger Zahl experimentell zu erzeugen, daß hierzu weder eine vorhergegangene Befruchtung des Eies, noch ein Kontakt des Eies mit der Uterusschleimhaut nötig ist. Es ist hierzu nur nötig, tiefe Einschnitte in den Uterus zu machen, die seine Kontinuität ganz trennen; die Richtung dieser Schnitte kann transversal oder horizontal sein. Die Operation muß 2—9 Tage nach der Ovulation vorgenommen werden. Eine vorhergehende Copulation oder Befruchtung des Eies ist nicht nötig. An allen oder an der großen Mehrzahl der Schnittstellen bilden sich dann Deciduen. Beim Meerschweinchen bilden diese distinkte tumorartige Knoten, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergibt, aus typischem Deciduagewebe bestehen. Unterbindung der Tuben kurze Zeit nach der Copulation ist ohne Einfluß auf die Bildung der Deciduen, obwohl in diesem Falle das Ei die Uterusschleimhaut nicht berührt.

Diese Befunde machen es nun möglich, eine weitere Analyse der Placentabildung beim Meerschweinchen experimentell zu unternehmen. Es ergab sich, daß vorherige Exstirpation beider Ovarien die Bildung dieser künstlichen Decidnen verhindert. Doch kann vielleicht, falls die Exstirpation nur kurze Zeit vor der uterinen Operation vorgenommen wurde, noch eine sehr geringfügige Deciduabildung stattfinden. Über diese Frage werden zurzeit weitere Versuche angestellt.

Daß die Bedeutung der Ovarien nicht auf einem von ihnen ausgehenden nervösen Einfluß, sondern auf der Ausscheidung einer Substanz, die durch die Gefäße dem Uterus zugeführt wird, beruht, ergibt sich daraus, daß, falls man Stücke des Uterus in das subcutane Gewebe transplantiert, ebenfalls an den Schnittstellen eine

[1]) The Production of Deciduomata and the relation between the ovaries and the formation of the Decidua. Journ. of the American Medical Association. Vol. 50. 1908. (Juni.)

Decidua gebildet werden kann, falls die Transplantation 2—9 Tage nach der Ovulation vorgenommen wurde. Jedoch findet eine solche Deciduenbildung in den transplantierten Stücken meistens nur dann statt, falls eine Autotransplantation vorgenommen wurde. Wurde das Uterusstück in andre Meerschweinchen übertragen, so gelang eine künstliche Deciduabildung in dem transplantierten Stück gewöhnlich nicht, auch wenn die zur Transplantation benutzten Tiere 2—9 Tage vorher ovuliert hatten. Dies weist in ähnlicher Weise, wie früher von mir erhaltene Ergebnisse bei Übertragung von Tumoren, auf chemische Differenzen in den circulierenden Säften verschiedener Individuen derselben Species hin. Weitere Versuche, die noch nicht zum Abschluß gekommen sind, sollen die etwaige Bedeutung des Corpus luteum für die Deciduabildung klarlegen.

Beim Meerschweinchen haben diese experimentellen Deciduen nur eine beschränkte Lebensdauer. Sie erreichen ihren Höhepunkt etwa 9—10 Tage nach der Operation; etwa 13—16 Tage nach der Operation fangen sie an nekrotisch zu werden. In sehr kurzer Zeit wird dann die ganze Neubildung nekrotisch.

3) Nachdem diese Tatsachen für das Meerschweinchen festgestellt waren, war es von Interesse, vergleichsweise die künstliche Bildung der Decidua beim Kaninchen zu untersuchen; denn beim Meerschweinchen und beim Kaninchen unterscheiden sich die Strukturen der normalen Placenten ganz beträchtlich. Beim Meerschweinchen handelt es sich um die Bildung von großen epithelartig aneinandergereihten Zellen mit vielen Capillaren. Dieses Gewebe entsteht aus einem myxoiden Vorstadium durch mitotische Zellproliferation und durch Vergrößerung der Zellen, die oft kugelartig umeinandergeschichtet werden. Dieses Gewebe bildet sich nicht wie das eine Wunde ausfüllende Gewebe in dem Defekt, sondern die Wucherung findet unterhalb des intakten Epithels statt, da wo dieses letztere nicht mehr die innere Uterushöhle auskleidet, sondern seine Fläche der Peritonealhöhle zuwendet. So kann, falls der Uterus der Länge nach aufgeschnitten wird, der größte Teil der Schleimhaut in große deciduale Massen umgebildet werden. Beim Kaninchen ist die Placenta nicht so einfach gebaut wie beim Meerschweinchen. Bei dem ersteren finden sich folgende für die Decidua charakteristische Veränderungen:

a) Das Oberflächenepithel bildet durch amitotische Kernwucherung und Zunahme des Zellprotoplasmas Plasmodien. Zuweilen scheinen auch die Zellgrenzen zwischen benachbarten Zellen zu schwinden.

b) Das Endothel der Blutgefäße zeigt Wucherungserscheinungen. Kerne und Cytoplasma können außerordentlich hypertrophieren. Die Kerne können sich amitotisch vermehren. Daneben finden sich nicht selten Riesenmitosen in den hypertrophierten Endothelzellen. Auch können zuweilen die Zellgrenzen zwischen diesen hypertrophierten Endothelzellen schwinden. In solchen Gefäßen staut das Blut mehr oder weniger, die Leucocyten bilden eine Randschicht. Die Endothelzellen nehmen Haufen von Erythrocyten und Leucocyten auf, die im Innern der Endothelzellen zu Ballen zusammenschmelzen und zuletzt homogene Kugeln bilden.

c) Um die Blutgefäße bilden sich Herde von glycogenhaltigen, vacuolären Zellen. In der Nähe der Blutgefäße können solche glycogenhaltige Zellen sich so zusammenschließen, daß anscheinend mehrkernige vacuoläre Zellen entstehen.

d) Es finden sich an verschiedenen Stellen in dem subepithelialen Bindegewebe sowie in direktem Kontakt mit der Muskulatur des Uterus besondere Riesenzellen, die von Minot als »Monstercells« bezeichneten Gebilde. In den experimentell erzeugten Deciduen finden sich nun ebenso wie in den natürlichen Deciduen a) die Veränderungen des Oberflächenepithels, b) die plasmodiale Umbildung des Gefäßendothels und die charakteristischen Einschlüsse in den hypertrophischen Endothelzellen, c) die Bildung der Herde von Glycogenzellen. Es fehlen auf der andern Seite a) die »Monstercells«, b) die Bildung mehrkerniger Zellen aus den Glycogenzellen.

4) Es wurden folgende Versuche angestellt:

a) Vier weibliche geschlechtsreife Kaninchen wurden 10 Tage oder länger isoliert gehalten. Darauf wurde eine Laparotomie ausgeführt. Die genaue Untersuchung des Uterus ergab Abwesenheit von Schwangerschaft, die zu dieser Zeit hätte deutlich sein müssen, falls eine Copulation zu einer Zeit stattgefunden hätte, da die Tiere noch nicht isoliert waren. Sodann wurden die Uterushörner an einer Reihe von Stellen total durchschnitten. Viele transversale Schnitte und ein Schnitt in der Längsrichtung des Uterus wurden in jedem Falle angelegt. Die bei dem Einschneiden in den Uterus entstehenden Blutungen brauchen während der Operation nicht weiter beachtet zu werden, sie hören bald von selbst auf. Darauf wird die Abdominalwunde in zwei Etagen vernäht und mit Gaze und Collodium geschlossen. Es wurde natürlich aseptisch verfahren. Zur Narkose diente Äther. Eine solche Operation braucht nicht länger als 8—10

Minuten zu dauern. Bei den folgenden Versuchen wurde, falls nichts besonderes bemerkt wird, ganz ebenso verfahren.

10 Tage nach der Operation wurden diese vier Tiere getötet, und in jedem Fall eine Anzahl von Stücken zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. In keinem Falle fanden sich deciduale Veränderungen. An den Schnittstellen lag die Schleimhaut zutage, sie zeigte eine himbeerrote Farbe. Distinkte größere Knoten fanden sich nicht an der Schnittstelle, doch konnten kleinere weißliche oder rötliche Knötchen vorhanden sein. Mikroskopisch bestanden diese lediglich aus ödematöser Schleimhaut, in denen sich zuweilen einige Hämorrhagien fanden. Der operative Eingriff führte natürlich zu Circulationsstörungen, welche das Ödem hervorriefen. In dem Oberflächenepithel konnten einige Mitosen gefunden werden; doch finden sich Mitosen auch in den Drüsen von Kaninchen, die experimentellen Eingriffen nicht unterlegen waren. Also Schnittwunden in den Uterus eines Kaninchen, bei dem nicht einige Tage vorher eine Ovulation stattgefunden hatte, führen nicht zu Deciduabildung.

b) In drei andern weiblichen Kaninchen wurde der Zeitpunkt der Copulation beobachtet und dann in dem ersten 5 Tage, in dem zweiten 3 Tage 16 Stunden und in dem dritten 3 Tage 1 Stunde nach stattgefundener Copulation die oben beschriebene Operation ausgeführt. Die beiden ersten Kaninchen wurden 10 Tage, das dritte 11 Tage nach der Operation untersucht. Es fanden sich an den Schnittstellen des Uterus Knötchen verschiedener Größe. Verschiedene Stücke der beiden ersten Kaninchen wurden mikroskopisch untersucht und es fanden sich die typischen Deciduabildungen.

c) Nun war die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, daß in diesen Fällen befruchtete Eier sich an verschiedenen Stellen der Schleimhaut festsetzten und daß diese die Veränderungen herbeiführten. Obwohl nun die Wahrscheinlichkeit für ein derartiges Vorkommnis sehr gering war, da ja an einer Anzahl von Stellen die Kontinuität des Uterus völlig getrennt war, und Eier aller Voraussicht nach nicht in die tieferen Uterussegmente dringen konnten, so wurde doch, um diese Möglichkeit mit Sicherheit auszuschließen, in fünf weiteren Kaninchen kurze Zeit nach stattgefundener Copulation, noch ehe die Eier die Tuben verlassen hatten, beide Tuben an ihrer Vereinigungsstelle mit den Uterushörnern unterbunden. Bei zweien geschah dies $1^1/_4$ Stunde, bei zwei weiteren Tieren $3^1/_2$—4 Stunden, und bei dem fünften Kaninchen 20 Stunden nach stattgefundener Copulation.

Bei den beiden ersten Tieren wurde die gewöhnliche Operation 7 Tage nach stattgefundener Copulation ausgeführt, bei den übrigen drei Tieren 6 Tage nach der Copulation.

Zwei Kaninchen sind besonders zu erwähnen, nämlich die beiden, bei denen 4 Stunden nach der Copulation die Tuben unterbunden worden waren (Kaninchen Nr. 13 und Nr. 14 des Protokolls). Bei diesen beiden Tieren wurden nämlich absichtlich Schnitte nur in das eine Uterushorn angelegt, während das Horn der andern Seite unberührt blieb. Kaninchen Nr. 13 wurde 8 Tage nach stattgefundener Operation, also 14 Tage nach stattgefundener Copulation, untersucht. Kaninchen Nr. 14 wurde 15 Tage nach der Operation, also 21 Tage nach der Copulation, untersucht. Die drei ersten Kaninchen dieser Serie wurden 10 bzw. 11 Tage nach der Operation, 17 Tage nach der Copulation, untersucht. In allen diesen fünf Tieren bildeten sich nun in typischer Weise an den Schnittstellen des Uterus die Deciduen. Makroskopisch fanden sich eine Anzahl von Knötchen, die oft wie auch in der obengenannten Serie b sowohl aneinander adhärierten, als auch zuweilen an einer Darmschlinge adhärent waren.

5) Wir finden also, daß in allen Kaninchen, die nach stattgefundener Copulation operiert wurden, an den Schnittstellen sich die Deciduen bildeten, daß ferner ein Kontakt des Eies mit der Uterusschleimhaut hierzu nicht erforderlich war. Vermutlich ist auch hierzu ebensowenig wie beim Meerschweinchen die vorhergegangene Copulation, sondern lediglich die Ovulation nötig. In den verschiedenen Versuchen variierte die Zeit, die zwischen Copulation und Operation verfloß, zwischen 3 und 7 Tagen. In allen Fällen war die Operation erfolgreich. Das entspricht den Verhältnissen, wie wir sie beim Meerschweinchen fanden, wo die Operationen, die 3—8 Tage nach der Ovulation ausgeführt wurden, erfolgreich waren; die am ersten Tage nach der Ovulation ausgeführten Operationen waren nicht von Deciduabildung gefolgt; die am zweiten Tage ausgeführten Operationen waren nur zum Teil erfolgreich; ebensowenig sicher war die Operation, wenn sie später als 9 Tage nach der Ovulation ausgeführt wurde; hier erfolgte gewöhnlich keine Deciduabildung. Beim Kaninchen wurde die zeitliche Abhängigkeit der Deciduabildung von dem Intervall zwischen Copulation und Operation noch nicht in demselben Umfang geprüft wie beim Meerschweinchen. Gewöhnlich wurde der Uterus 10—11 Tage nach der Operation untersucht, im Kaninchen Nr. 13 jedoch

8 Tage nach der Operation, im Kaninchen Nr. 14 15 Tage nach der Operation; dies entspricht einem Zeitraum von $13^1/_2$—21 Tagen nach stattgefundener Copulation. Wie wir sahen, hatte Deciduabildung zu allen diesen Zeiten stattgefunden. Im Kaninchen Nr. 13 war 8 Tage nach stattgefundener Operation die Deciduabildung schon sehr markant. Im Kaninchen Nr. 14, bei dem 15 Tage zwischen Operation und Untersuchung verflossen, war die Deciduabildung nicht wesentlich umfangreicher als beim Kaninchen Nr. 13; doch war in dem Kaninchen Nr. 14 die Nekrose des gebildeten Gewebes viel umfangreicher als in den übrigen Tieren. Auch in andern Kaninchen waren kleine nekrotische Gebiete in einzelnen Deciduen vorhanden, aber bei Kaninchen Nr. 14 waren sie viel beträchtlicher als bei allen andern Tieren. Offenbar finden beim Kaninchen wie beim Meerschweinchen nach kurzem Bestande ausgedehnte Nekrotisierungen statt. Während aber gewöhnlich beim Meerschweinchen 15 Tage nach der Operation die Deciduen schon ganz nekrotisch sind, finden wir zu dieser Zeit bei Kaninchen Nr. 14 noch beträchtliche Abschnitte der Deciduen am Leben.

Auf einen Unterschied in der Deciduabildung bei Meerschweinchen und bei Kaninchen muß noch besonders hingewiesen werden. Während beim ersteren der Erfolg der Operation sich schon leicht bei makroskopischer Untersuchung zu erkennen gibt, indem tumorartige Neubildungen gebildet werden im Falle einer erfolgreichen Operation (»Deciduome« bilden sich), ist es beim Kaninchen oft nicht sicher möglich, ohne mikroskopische Untersuchung mit Sicherheit zu entscheiden, ob Deciduen gebildet wurden. Es bilden sich hier keine tumorartigen Knoten, die so distinkt sind wie beim Meerschweinchen. Dafür sind aber, wie gesagt, die mikroskopischen Strukturen um so charakteristischer; sie lassen nie einen Zweifel über den Erfolg des Versuchs.

6) Wie oben erwähnt, finden sich die wesentlichen mikroskopischen Veränderungen an den Schnittstellen; aber nicht ausschließlich. Infolge der Operation wird das Bindegewebe der Uteruspapillen ödematös. Dies betrifft im wesentlichen die Papillen, die infolge der Operation nach außen gedreht sind. Das Gewebe schwillt schon hierdurch an und die Papillen werden größer. Doch finden sich auch Papillen, wo die ödematösen Veränderungen nur sehr gering sind oder fehlen. An andern Stellen finden wir die Blutgefäße stark erweitert in der uterinen Schleimhaut. Und zuweilen finden sich Hämorrhagien im Bindegewebe. An solchen Stellen kann eine

regenerative Bindegewebswucherung in den hämorrhagischen Gebieten stattfinden.

Stehen nun das Ödem oder die Blutgefäßhyperämie in direkter Beziehung zu den zur Deciduabildung führenden Gewebshypertrophien und Zellproliferationen? Das ist sicherlich nicht der Fall. Epithel- und Gefäßveränderungen können sich ohne Ödem des Bindegewebes finden. Anderseits gibt es nahe den Schnittstellen Papillen, die keine decidualen Veränderungen zeigen. Wo die Gefäße stark erweitert waren und bedeutende Gewebshyperämie vorhanden war, fehlen die typischen Gefäßhypertrophien. Besonders deutlich sieht man am Oberflächenepithel, daß da, wo die Spannung am größten ist, wo die Papillen am stärksten gedehnt sind durch Ödem und durch die Bildung von Glycogenzellenherden, die Epithelveränderungen, die amitotische Proliferation gewöhnlich fehlen, während sie an andern Stellen, wo das Epithel weniger gedehnt ist, vorhanden sind. Es handelt sich hier im wesentlichen um chemische Ursachen der Gewebswucherung und nicht um rein mechanische.

Stehen nun die genannten drei Veränderungen in direkter Beziehung zueinander? Dies gilt nicht für die Veränderungen des Oberflächenepithels und die Gefäßveränderungen. Wir finden Oberflächenepithelveränderungen ohne Gefäßwucherungen in dem unterliegenden Gewebe und umgekehrt können wir Gefäßendothelhypertrophien ohne begleitende Oberflächenepithelwucherungen beobachten. Wir finden auch häufig Gefäßhypertrophien ohne Bildung von Glycogenzellenherden in ihrer Umgebung. Aber gewöhnlich finden wir ein Abhängigkeitverhältnis zwischen der Glycogenzellenbildung und den Gefäßveränderungen. Die Glycogenzellen finden sich meist um solche Gefäße, die am stärksten verändert sind. Zuweilen finden wir Glycogenzellenhaufen um Gefäße, die keine Veränderung zeigen; aber es liegt doch die Möglichkeit vor, daß, falls Serienschnitte angelegt würden, solche Gefäße sich als hypertrophiert in größerer Nähe des Oberflächenepithels erweisen. Am reaktionsfähigsten ist das Oberflächenepithel, dieses zeigt Proliferation an Stellen, die am weitesten entfernt von den Schnittflächen sind, im Innern der Uterussegmente, die zwischen den Schnittstellen liegen. Doch sind wohl auch hier die Veränderungen am stärksten in den evertierten Teilen der Schleimhaut. Diese Veränderungen finden sich sehr stark ausgesprochen in den Buchten der Papillen. Doch werden die eigentlichen Drüsenzellen hier gewöhnlich nicht affiziert, während dies bei der Bildung der natürlichen Placenta in den späteren Stadien der

Fall zu sein scheint. Zuerst tritt in den Epithelzellen Kernwucherung und Kernvergrößerung auf, dann schwillt auch das Cytoplasma an, das mit Hämatoxylin-Eosinfärbung einen bläulichen Ton annehmen kann, was vielleicht darauf hinweist, daß Kernbestandteile in das Cytoplasma übertreten. Einige solcher Riesenzellen können später pyknotisch werden. Während nun diese Zell- und Kernwucherungen sehr gewöhnlich sind, ist auf der andern Seite eine Zunahme von Mitosen in dem Epithel nicht deutlich.

Von verschiedenen Autoren[1]) wird angegeben, daß bei der Bildung der natürlichen Placenta das Oberflächenepithel und zum Teil auch das Drüsenepithel abgestoßen werden. Bei der künstlichen Deciduabildung ist dies nun nicht der Fall; nur im Falle allgemeiner Gewebsnekrosen kann auch das Epithel verloren gehen.

Nächst den Epithelzellen der Schleimhaut reagieren am leichtesten die Gefäßendothelien. Auch Gefäßveränderungen können sich in den Segmenten des Uterus finden, doch nur in der Nähe der Schnittstellen; hier bilden sie die stärksten Veränderungen. Sie treten nur in den oberflächlichen Teilen der Papillen auf, d. h. in den Teilen, die dem Oberflächenepithel am nächsten liegen. Hier finden wir wieder prinzipiell dieselben Veränderungen wie in dem Oberflächenepithel, mit dem Unterschied jedoch, daß sich in den Endothelzellen nicht nur amitotische Kernwucherung, sondern auch mitotische Vermehrung findet. Es finden sich nicht selten Monaster und Diaster, aber diese finden sich nur, wo auch die übrigen Endothelhypertrophien (Plasmodienbildung) stattfinden. Diese Mitosen sind entsprechend der Kern- und Zellgröße außerordentlich groß. Auch hier nimmt bei Hämatoxylin-Eosinfärbung das Cytoplasma häufig einen bläulichen Ton an, was vielleicht den Austritt von Kernbestandteilen in das Cytoplasma anzeigt.

Zuletzt finden sich dann die Veränderungen im Bindegewebe, die in Bildung der Glycogenzellenherde bestehen, die offenbar in Abhängigkeit von Blutgefäßen steht, da die Glycogenzellen sich um solche als Centren bilden. Die künstlichen Deciduen wurden 8—15 Tage nach der Operation untersucht. In dieser Zeit waren nun nie Mitosen in den Bindegewebszellen, die später sich zu Glycogenzellen umwandeln, vorhanden, während beim Meerschweinchen

---

[1]) C. S. Minot, Die Placenta des Kaninchens. Biol. Centralbl. Bd. X. 1890. A. Maximow, Zur Kenntnis des feineren Baues der Kaninchenplacenta. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 51. 1898.

zu dieser Zeit (8—10 Tage nach der Operation) Mitosen in den Bindegewebszellen nicht selten sind.

Wir sehen also, daß ein und dieselbe Ursache die drei genannten Veränderungen hervorruft. Diese Veränderungen sind einander koordiniert. Daneben besteht dann aber auch ein besonderes Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Bildung der Glycogenzellenherde und den Blutgefäßen.

7) Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß die Epithel- und Blutgefäßveränderungen sowie die Bildung der Glycogenzellenherde unabhängig von einer spezifischen Einwirkung des Eies oder des Embryos entstehen. Sie bilden sich auch, ohne daß das Ei den Uterus berührte. Auf der andern Seite ist es wohl möglich, daß der Verlust des Oberflächenepithels in Beziehung zu der Entwicklung des Eies steht, da dieselbe ja fehlte bei der künstlichen Deciduabildung. Auch die Bildung der »Monstercells« kann möglicherweise zu der Anwesenheit eines Embryos in Beziehung stehen, da in der künstlichen Decidua dieselben fehlten. Jedoch bilden sich dieselben in der natürlichen Placenta nach Minot zuerst in dem von diesem Autor Obplacenta genannten Teil der Placenta, dem Teil der Uterusschleimhaut, der von der Anhaftungsstelle des Eies am weitesten entfernt ist, und erst sekundär finden sich die Monstercells in den übrigen Teilen der Decidua. Es ist nun möglich, daß der experimentell gesetzte Reiz der Wundfläche zu Bedingungen führt, wie sie an der eigentlichen Placenta und der Periplacenta vorliegen, aber nicht solche Bedingungen schafft, die an der Obplacenta die Bildung der Monstercells bewirken. Auch die Bildung der vielkernigen Glycogenzellen mag vielleicht auf der Anwesenheit eines Embryos beruhen, da sie in der künstlichen Placenta fehlte. Während wir aber bestimmte Angaben machen können über die Unabhängigkeit der in der künstlichen Placenta vorhandenen Komponenten von der spezifischen Wirkung des Eies oder Embryos, lassen sich über die in der künstlichen Placenta fehlenden Komponenten sichere Angaben nicht machen.

8) Wir erwähnten oben, daß Epithelveränderungen (Bildung epithelialer Plasmodien) sich auch in den Uterussegmenten finden können, in einiger Entfernung von den Schnittstellen. Blutgefäßveränderungen und Bildung der Glycogenzellenherde finden sich aber nur in nächster Nähe der Schnittstellen. In Kaninchen Nr. 13 und Nr. 14 wurden nun

Schnitte nur durch das eine Uterushorn angelegt, das andre wurde unversehrt gelassen. Es ergab sich nun, daß in Kaninchen Nr. 13 auch das unversehrte Horn amitotische Kernwucherungen in den Oberflächenepithelzellen zeigte, nicht aber waren hier irgend welche andre (Gefäß- oder Bindegewebs-)Veränderungen vorhanden. In Kaninchen Nr. 14, das 15 Tage nach der Operation untersucht wurde, fehlten die Epithelkernwucherungen auf der unverletzten Seite, wahrscheinlich weil zu dieser Zeit die Veränderungen schon abgelaufen waren. Es liegen also hier Fernwirkungen des durch die Schnittflächen gesetzten Reizes vor, die sich aber nur in den Epithelveränderungen geltend machen. Vorläufig muß aber noch die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß die cyclische chemische Einwirkung der Ovarien allein, ohne den Reiz der Schnittflächen, solche Epithelveränderungen herbeiführen kann, während die andern placentaren Veränderungen hierdurch, wie unsre Versuche zeigen, sicher nicht hervorgerufen werden können. Jedenfalls wird es nun experimentell möglich sein, diese Frage in exakter Weise zu entscheiden, indem wir kurze Zeit nach der Copulation die Tuben unterbinden, ohne später den Uterus zu durchschneiden. Es mag hierbei daran erinnert werden, daß, wie Graf Spee[1]) beobachtete, auch im Meerschweinchenuterus vermehrte Zellproliferation im Bindegewebe stattfindet, noch ehe das Ei sich in die Schleimhaut eingenistet hat.

9) Beim Meerschweinchen war es mir gelungen, auch in dem transplantierten Uterus unter denselben Bedingungen, unter denen in dem nicht transplantierten Uterus eine künstliche Deciduabildung bewirkt werden kann, eine Deciduabildung hervorzurufen. In Kaninchen Nr. 13 und 14 wurden ebenfalls Stücke des Uterus transplantiert, allerdings ohne daß eine Deciduabildung in den transplantierten Stücken resultierte. Da aber auch beim Meerschweinchen nicht in allen transplantierten Stücken Deciduabildung eintrat, so beweist das nicht, daß beim Kaninchen die Verhältnisse anders liegen wie beim Meerschweinchen. Es ist im Gegenteil durchaus wahrscheinlich, daß auch beim Kaninchen von den Ovarien in cyclischer Weise eine chemische Substanz ausgeschieden wird, die den Uterus zur Placentabildung »präpariert«.

10) Nekrosen in der neugebildeten Decidua können sich schon frühzeitig nach der Operation bilden, z. B. 8 und 10 Tage nach der Operation. Diese Nekrosen betreffen dann a) Stellen, wo Hyper-

[1]) Graf Spee, Verhandl. d. anat. Gesellschaft. Berlin 1896.

ämie und sodann Hämorrhagien sichtbar waren. An solchen Stellen kann das Bindegewebe samt dem überliegenden Epithel nekrotisieren und abgestoßen werden. Die Ursache dieser Nekrosen ist offenbar Mangel genügender Gewebsernährung infolge der Hämorrhagien. Ferner finden sich auch frühzeitig kleine nekrotische Gebiete um plasmodial veränderte Blutgefäße.

Die Nekrose dieser Blutgefäße ist das primäre. Darauf folgt dann die Nekrose der um die nekrotischen Gefäße liegenden Glycogenzellenherde. So entstehen an verschiedenen Stellen kleine nekrotische Gebiete. Auch die Ursache dieser Nekrosen dürfte auf Unterbrechung der normalen Ernährung beruhen. In den plasmodial veränderten Gefäßen ist die Blutcirculation nur mangelhaft, was sich durch die Randstellung der Leucocyten kund gibt. Die geschwollenen Endothelzellen scheinen an einigen Stellen das Lumen des Gefäßes ganz oder fast ganz verschließen zu können. Sodann nehmen diese Zellen Erythroeyten und Leucoeyten in das Cytoplasma auf und leiden infolge dieses Vorganges. So ist es verständlich, daß die Gefäßendothelien nekrotisch werden und mit ihnen das umliegende Gewebe. Aber 15 Tage nach der Operation finden wir die Nekrose viel weiter fortgeschritten. Hier ist es doch zweifelhaft, ob die oben angegebenen Faktoren allein für den Gewebstod verantwortlich sind. Wir sehen nämlich gleichzeitig auch an andern Stellen die Zeichen der Zellproliferation schwinden. Mitosen finden sich in Gefäßendothelien nicht mehr, die Veränderungen des Oberflächenepithels sind zum Stillstand gekommen. Ferner müssen wir berücksichtigen, daß zu dieser Zeit die Deciduome des Meerschweinchens plötzlich völlig nekrotisch werden, nachdem sie erst kurz vorher den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreicht hatten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß zu dieser Zeit die die Zellwucherung und Deciduabildung vorbereitende, von den Ovarien ausgeschiedene Substanz nicht mehr tätig ist und daß diese Substanz nicht nur zum Wachstum der Zellen, sondern auch zum Leben der neugebildeten Gewebe nötig ist. Es gibt auch sonst Tatsachen, die darauf hinweisen, daß Bedingungen, die Zellproliferation hervorrufen, auch lebenserhaltend wirken.

11) Vergleichen wir die Placentabildung beim Meerschweinchen und beim Kaninchen, so finden wir die schon oben genannten Unterschiede in der Struktur der natürlichen und ebenso der experimentellen Placenta. Worauf beruht dieser Unterschied? Wir haben bei der Placentabildung drei variable Faktoren zu berücksichtigen (es wird hierbei angenommen, daß die ursächlichen Verhältnisse für die Bildung

der Placenta beim Kaninchen ähnlich liegen wie beim Meerschweinchen), 1) der Einschnitt in den Uterus, 2) die von den Ovarien ausgeschiedene Substanz, 3) der verschiedene Bau der Zellen der Uterusschleimhaut beim Meerschweinchen und Kaninchen. Der erste Faktor ist bei den Versuchen beim Meerschweinchen und Kaninchen gleich; er kommt also nicht in Betracht. Ob aber die Struktur der Schleimhäute oder chemische Verschiedenheiten der Substanzen des Ovariums für die Verschiedenheit der Placenta verantwortlich sind, oder beide Faktoren, ließe sich nur entscheiden, falls es gelingen sollte, durch Ovariensubstanz des Kaninchen beim Meerschweinchen eine Placenta experimentell hervorzurufen. Wie dem aber auch sei, die Verschiedenheit der Struktur der Placenten beim Meerschweinchen und Kaninchen dürfte wohl mit einem andern Faktor zusammenhängen. Beim Meerschweinchen dringt, wie insbesondere Graf Spee zeigte, das Ei durch das Uterusepithel in das Bindegewebe der Schleimhaut ein und regt hier die Bindegewebszellen seiner Umgebung zur Proliferation an. Beim Kaninchen ist ein solches Eindringen des Eies nicht nachgewiesen und auch sehr unwahrscheinlich. Hier wirkt das Ei auf die Oberfläche des Uterus, an dem es sich festhaftet. Und hier finden wir im Zusammenhang hiermit die Veränderungen des Oberflächenepithels und die Gefäßhypertrophien nahe der Oberfläche. Dieselben Unterschiede in der Placentabildung, die einer solchen verschiedenen Eieinbettung entsprechen, finden wir nun auch, ohne daß ein Ei sich einbettet, falls die Deciduabildung durch andre Mittel experimentell hervorgerufen wird. Einen solchen Zusammenhang zwischen der Struktur der Placenta und der Eieinbettung anzunehmen, ist sehr naheliegend. Natürlich sagt das noch nichts darüber aus, welche causalen Faktoren dieser Beziehung zugrunde liegen.

12) Falls wir die Versuche bei Kaninchen mit denen an Meerschweinchen zusammenfassen, so sind diese Versuche für die Analyse des Gewebewachstums in folgender Hinsicht von Bedeutung: 1) Wir sehen hier, daß eine Kombination von zwei Faktoren Wachstum von Gewebe hervorruft. a) Eine chemische Substanz, die in rhythmischer Weise von einem andern Organ (Ovarium) ausgeschieden wird. b) Der Reiz einer Wundfläche. Keiner dieser Faktoren allein kann das zur Deciduabildung führende Wachstum bewirken. Hierbei bleibt aber noch genauer zu ermitteln, wie weit geringfügige Wachstumserscheinungen durch den ersten Faktor allein bewirkt werden können. Im wesentlichen wirkt die erstgenannte chemische Substanz »präparierend« auf bestimmte Gewebe. Oder wir können

ihre Wirkung auch »sensibilisierend« nennen, indem wir sie mit der Wirkung andrer Substanzen analogisieren, die bestimmte Gewebe für einen zweiten Eingriff, der allein benutzt ohne Einfluß wäre, sehr empfindlich machen. (Vgl. die Erscheinungen der Anaphylaxie.) Nachdem einmal die Gewebe in dieser Weise vorbereitet sind, wirkt der zweite Faktor einfach auslösend. Seine Wirkung ist nicht wie die des ersten Faktors spezifisch. 2) Diese Versuche sind geeignet, die Wirkung der Verwundung zu definieren. Falls wir als Folge einer Verwundung verstärkte Wachstumsvorgänge wahrnehmen, wird gewöhnlich angenommen, daß die Wirkung auf einer mechanischen Entspannung der Gewebe beruht. Ich habe schon bei verschiedenen Gelegenheiten darauf hingewiesen, daß eine solche Annahme durchaus hypothetisch ist. Hier sehen wir nun, daß die Verwundung nicht anders wirkt wie das Festsetzen des Eies an der Uterusschleimhaut. Eine Wundfläche wird bei dem letzteren Vorgang in dem Uterus des Kaninchens nicht gebildet. Die Wundfläche wirkt also ähnlich wie das Festsetzen des Eies. Beide bedingen eine langdauernde Änderung des Bedingungskomplexes der Umgebung. Da das Ei nicht durch mechanische Entspannung wirkt, so liegt auch kein Grund vor, anzunehmen, daß die Verwundung durch das mechanische Moment wirkt. Zudem wächst das umliegende Gewebe nicht in den Defekt, sondern die Wucherung findet in dem angrenzenden Gewebe statt. Die Wunde wirkt »auslösend«. Sie setzt eine Reihe von Reaktionen in Gang, die durch andre in den betroffenen Geweben liegende Bedingungskomplexe, sowie durch andre äußere Bedingungen (chemische Substanz der Ovarien) in ihrem Endresultat bestimmt werden. Sie ruft Reaktionen hervor, die denen gleichen, die das Gewebe auch unter andern »normalen« Bedingungen ausgeführt hätte. In der Haut des Säugetiers wirkt die Wunde als Proliferations- und Wanderungsreiz auf das Epithel. Im Uterus führt derselbe Reiz zur Deciduabildung, die normal von dem Uterus unter gewissen Umständen gebildet wird. Von diesem Gesichtspunkt aus können Regenerationen teleologisch auch als Regulationen bezeichnet werden; hierdurch wird nur angedeutet, daß die Regeneration zweckmäßig ist und in Beziehung zu der Gesamtfunktion des Gewebes steht.

13) Umgekehrt können wir auch aus diesen Versuchen schließen, daß die Wirkung des Eies bei der Placentabildung, wenigstens der Hauptsache nach, keine spezifische

ist, da sie durch eine Wunde ersetzt werden kann. Spezifisch ist die chemische Wirkung des Ovariums und spezifisch ist wahrscheinlich auch die Struktur der Uterusschleimhaut, da wenigstens, soweit ähnliche Veränderungen an andern Geweben hervorzurufen mir nicht gelungen ist. Doch deuten gewisse Beobachtungen über Vergrößerung von peritonealen Bindegewebszellen während der Schwangerschaft auf die Möglichkeit hin, daß doch auch andre Zellen als die der Uterusschleimhaut bei entsprechender Reizung reagieren könnten.

14) Wir sehen ferner, daß der Uterus die Fähigkeit hat, viel mehr Placenten zu bilden, als er unter natürlichen Verhältnissen zu bilden je in die Lage kommt. Die natürliche Placentabildung stellt nur einen ausgewählten Fall einer weit größeren Zahl von Möglichkeiten dar. Es braucht kein Ei da zu sein, das die Deciduabildung bewirkt, es braucht keine Befruchtung stattgefunden zu haben. Die Zeitdauer, während welcher der Uterus imstande ist, Placenta zu bilden, wurde durch diese Versuche für das Meerschweinchen bestimmt (und sie dürfte auch bei dem Kaninchen sich exakt bestimmen lassen), und es ergab sich, daß auch zeitlich ein viel größerer Spielraum vorhanden ist, als wir erwarten sollten, wenn wir berücksichtigen, daß unter natürlichen Bedingungen das Ei sich immer zu einem ganz bestimmten Termin im Uterus festsetzt und die Deciduabildung bewirkt. Aber dennoch ist auch hier eine ganz bestimmte Anpassung des Uterus und der Ovarien an die natürlichen Erfordernisse unverkennbar. Zur richtigen Zeit secerniert das Ovarium die nötige Substanz, und die Zeit, da das Ei sich im Uterus festsetzt, bildet auch annäherungsweise die Optimalzeit für die künstliche Deciduabildung[1]).

15) Es sei noch angedeutet, daß diese Befunde auch für die Erklärung eines bestimmten Falles des Gewebewachstums, nämlich des Wachstums von Tumoren, benutzt werden können. Beim Meerschweinchen führt eine Kombination eines chemischen Faktors, einer präparierenden Substanz, die von einem entfernten Organ ausgesehie-

[1]) Es möge hier noch kurz darauf hingewiesen werden, daß, wenn unter natürlichen Bedingungen eine Deciduabildung nur nach vorheriger Befruchtung des Eies zustande kommt, die Ursache hierfür, wie sich aus diesen Versuchen ergibt, nicht in der mangelnden Reaktionsfähigkeit des Uterus liegt, die beim Meerschweinchen ohne Copulation ebenso groß ist wie nach der Copulation, sondern in dem andern Verhalten des Eies, das ohne Befruchtung sich anders verhält wie nach vorhergegangener Befruchtung.

den wird, und eines indifferenten Traumas zur Bildung von »vergänglichen« Tumoren. So könnten gewisse Tumoren entstehen, die unter dem Einfluß eines scheinbar indifferenten Reizes gebildet werden. Die dabei mitwirkende »präparierende« oder »sensibilisierende« Substanz entzieht sich hierbei unsrer Wahrnehmung. Aber sobald diese Tumoren in andre Individuen übertragen werden, in denen diese chemischen Vorbedingungen nicht vorhanden sind, sterben sie. Für transplantable Tumoren müssen wir annehmen, daß der für die Zellproliferation nötige Bedingungskomplex in den Tumorzellen selbst gegeben ist und nicht von einer »präparierenden« Substanz im Wirtstiere abhängt. Dies müssen wir annehmen, bis experimentell der Nachweis erbracht worden ist, daß erhöhte Proliferationskraft, die durch zeitweilig wirkende Reize erlangt wurde, auf viele folgende Zellgenerationen vererbt werden kann, lange nachdem der ursprüngliche Reiz abgeklungen ist. Wie ich früher zeigte, trifft eine solche Vererbbarkeit für die durch Wunden herbeigeführte Vermehrung der Proliferationskraft des Hautepithels nicht zu [1]).

Zusammenfassung.

Es werden auf Grund von Versuchen die Bedingungen analysiert, die zur Bildung der Decidua beim Kaninchen führen, und es wird untersucht, wie weit die hierbei erhaltenen Befunde für die Analyse des Gewebewachstums verwertbar sind.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Fig. 1. Kaninchen Nr. 13. Papille des Uterus nahe der Schnittfläche. Das Bindegewebe der Papille ist etwas ödematös. Amitotische Kernwucherung im Oberflächenepithel. Bildung von Riesenzellen.

Fig. 2. Kaninchen Nr. 13. Hypertrophisches Blutgefäß, das von Glycogenzellen umgeben ist. Die gewucherten und stark vergrößerten Endothelzellen bilden mehrere Reihen. In dem Innern der Zellen liegen Erythrocyten und Leucocyten in Zellvacuolen. Die aufgenommenen Zellen werden zu homogenen Kugeln umgewandelt. In dem Lumen des Gefäßes finden sich zahlreiche Leucocyten in Randstellung.

---

[1]) Leo Loeb, Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. I. Über Transplantation regenerierenden Epithels und über Serientransplantation von Epithel. Dieses Archiv. Bd. XXIV. 1907.

Tafel II.

Fig. 3. Kaninchen Nr. 13. Quer- und Längsschnitte von Blutgefäßen mit hypertrophischem Endothel. In einer solchen Endothelzelle findet sich eine Riesenmitose. Die Gefäße sind von Glycogenzellen umgeben.

Fig. 4. Kaninchen Nr. 13. Eine hypertrophische Papille des Uterus. Die Hypertrophie beruht im wesentlichen auf der Bildung von Glycogenzellnestern um die Blutgefäße mit hypertrophischem Endothel. Zwischen den Glycogenzellnestern finden sich baumförmig verzweigte Bindegewebszüge. Das die Papille bedeckende Epithel ist infolge der Vergrößerung der Papille flach gedrückt und zeigt keinerlei Proliferationserscheinungen.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
26 OCT
LIBRARY

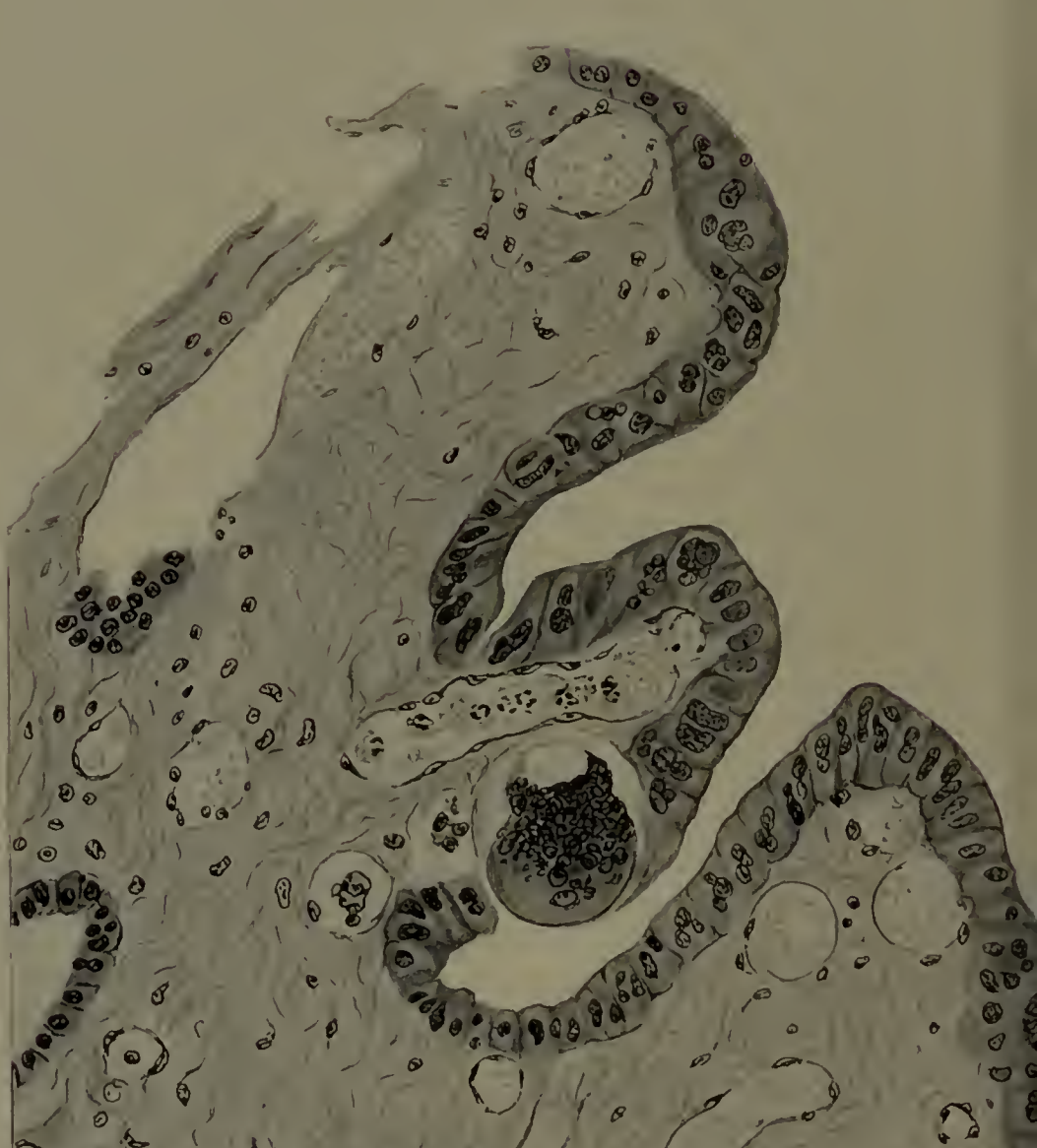

Fig. 1.

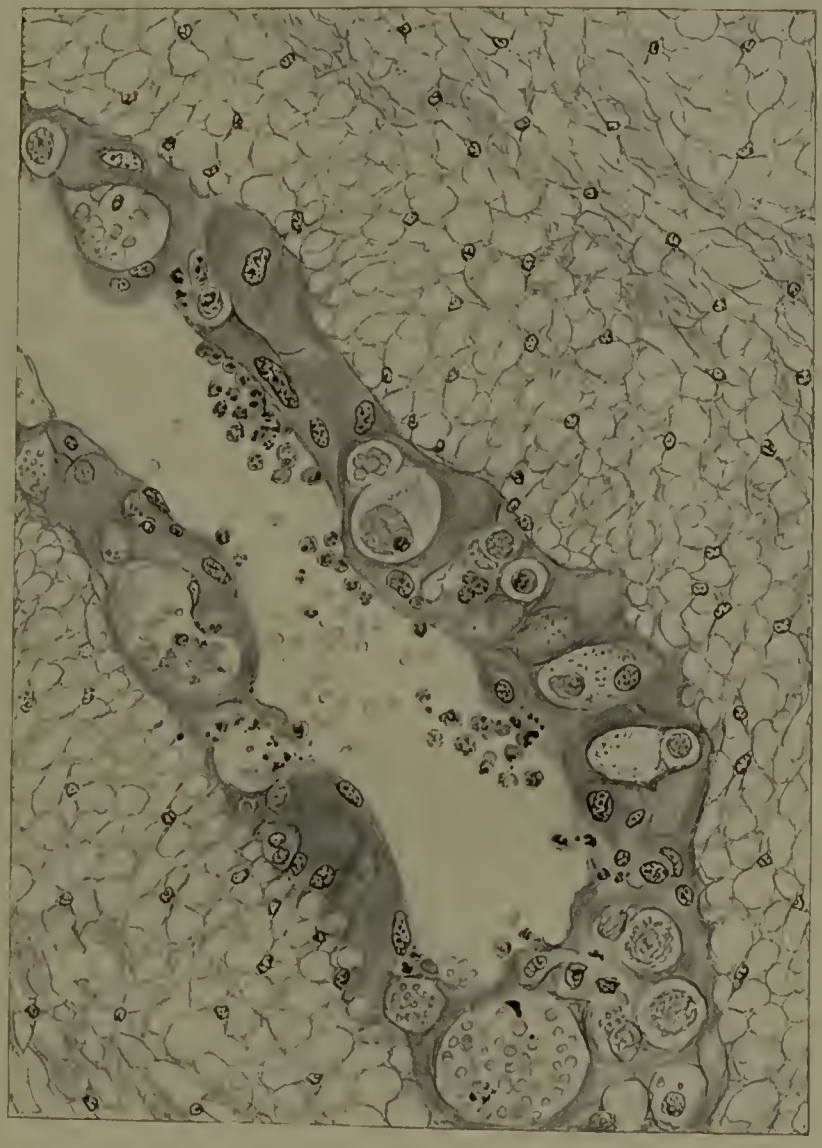

Fig. 2.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
OCT 14

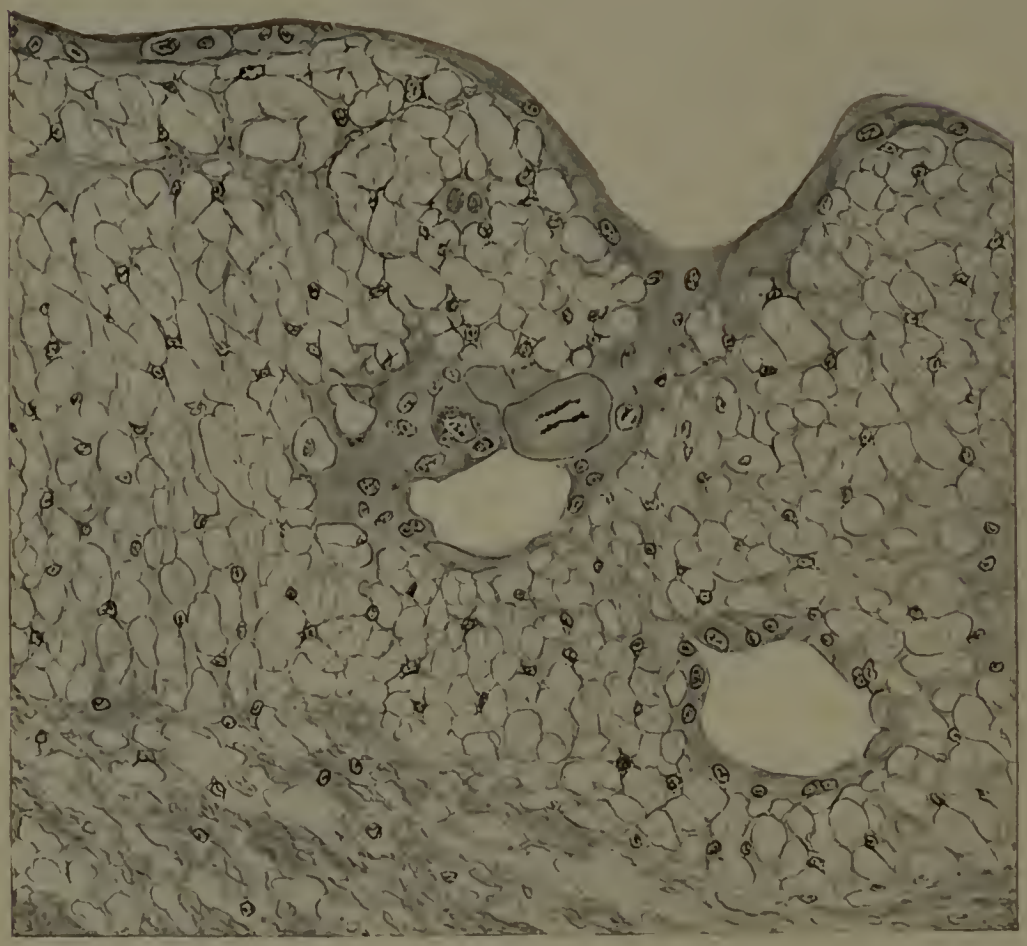

Fig. 3.

Fig. 4.

lmann in Leipzig.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
LIBRARY
25 OCT 11

Soeben ist erschienen:

Anleitungen

zu den

Präparierübungen an der menschlichen Leiche

von

Georg Ruge

o. ö. Professor der Anatomie und Direktor der anatomischen Anstalt in Zürich

Vierte, verbesserte und vermehrte Auflage

Erster Band

Mit 143 Figuren im Text

gr. 8. In Leinen geb. ℳ 9.—

Der Unterkiefer des Homo Heidelbergensis

Ein Beitrag zur Paläontologie des Menschen

von

Dr. Otto Schoetensack

Privatdozent an der Universität Heidelberg

Mit 13 Tafeln, davon 9 in Lichtdruck. 9 Bogen gr. 4. Preis ℳ 14.—.

Diese Abhandlung liefert einen wertvollen Beitrag zur Paläontologie des Menschen auf Grund eines bei Heidelberg (Mauer) i. J. 1907 gemachten Fundes (Unterkiefers), den man mit Sicherheit als den geologisch ältesten bekannten Menschenrest bezeichnen kann. Die Altersbestimmung ergibt sich ganz einwandfrei aus der Lagerstätte des Fossils im geologischen Profil und aus seiner Zugehörigkeit zu den schon seit Bronns Zeiten durch reichliche Funde diluvialer Säugetierreste bekannten Mauer Sanden. Diese haben zweifellos ein altdiluviales Alter und nähern sich faunistisch, besonders durch das häufige Vorkommen von Rhinoceros etruscus, schon dem jüngsten Tertiär. So entspricht denn auch der eigenartige Typus des Homo Heidelbergensis ganz seinem hohen Alter. Bei einer Vergleichung mit anderen Funden kommen von den nächst ältesten Menschenresten die Schädel von Spy, Krapina, La Naulette und einige andere in Betracht, aber kein einziger von diesen kann es mit dem Heidelberger Fund hinsichtlich der morphologischen Bedeutung aufnehmen. Er übertrifft sie alle durch die Kombination primitiver Merkmale und bedeutet den weitesten Vorstoß abwärts in die Morphogenese des Menschenskeletts, den wir bis heute zu verzeichnen haben. Die bildliche Beigabe entspricht dem gründlich durchgearbeiteten Text und bringt das seltene Fossil, das voraussichtlich in nächster Zeit häufiger Gegenstand lebhafter Diskussion sein wird, in natürlicher Größe teils mit Röntgendurchleuchtung in zahlreichen Lichtdrucken recht gut zur Anschauung.

(Schwäbische Kronik, des Schwäbischen Merkurs zweite Abteilung, 1. Blatt, 12. Dez. 1908.)

Inhalt des ersten Heftes.

Seite

A. L. Hagedoorn, On the Purely Motherly Character of the Hybrids Produced from the Eggs of Strongylocentrotus. (With 19 figures in text.) 1

Paul Steinmann, Organisatorische Resultanten. Studien an Doppelplanarien. I. (Mit 2 Figuren im Text.) 21

T. Brailsford Robertson, Note on the Chemical Mechanics of Cell-Division 29

Julius Tandler und Siegfried Grosz, Über den Einfluß der Kastration auf den Organismus. I. Beschreibung eines Eunuchenskelets. (Mit 16 Figuren im Text.) 35

Karl Peter, Eine Defektbildung bei einer Larve von Phallusia mamillata. (Mit 3 Figuren im Text.) 62

Karl Peter, Eine Methode zum Durchschneiden von Seeigeleiern 71

Leo Loeb und W. H. F. Addison, Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. II. Transplantation der Haut des Meerschweinchens in Tiere verschiedener Species 73

Leo Loeb, Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums. III. Die Erzeugung von Deciduen in dem Uterus des Kaninchens. (Mit Taf. I u. II.) . . 89

C. M. Child, The Regulation of Mutilated Primordia in Tubularia. (With 20 figures in text.) 106

Jacques Loeb, Über die chemischen Bedingungen für die Entstehung eineiiger Zwillinge beim Seeigel. (Mit 11 Figuren im Text.) 119

Marcus Hartog, Mitokinetism in the mitotic spindle and in the Polyasters. (With 6 figures in text.) 141

Autoreferate: Marcus Hartog, Cork, »Mechanism and Life« 146

Marcus Hartog, Cork, »The Transmission of acquired Characters« . 147

Referate: Göbel, K., Einleitung in die experimentelle Morphologie der Pflanzen. 149

Strasser, H., Lehrbuch der Muskel- und Gelenkmechanik, I. Bd. . . 151

:: VERLAG VON WILHELM ENGELMANN IN LEIPZIG ::

Vorträge und Aufsätze über Entwickelungsmechanik der Organismen

herausgegeben von **Wilhelm Roux**

Heft 1: **Die Entwickelungsmechanik, ein neuer Zweig der biologischen Wissenschaft.** Eine Ergänzung zu den Lehrbüchern der Entwickelungsgeschichte und Physiologie der Tiere. Nach einem Vortrag, gehalten in der ersten allgemeinen Sitzung der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Breslau am 19. September 1904 von Wilhelm Roux. Mit 2 Tafeln und 1 Textfigur. gr. 8. ℳ 5.—

Heft 2: **Über den chemischen Charakter des Befruchtungsvorganges** und seine Bedeutung für die Theorie der Lebenserscheinungen von Jacques Loeb. gr. 8. ℳ —.80

Heft 3: **Anwendung elementarer Mathematik auf biologische Probleme.** Nach Vorlesungen, gehalten an der Wiener Universität im Sommersemester 1907 von Hans Przibram. Mit 6 Figuren im Text. gr. 8. ℳ 2.40

Heft 4: **Über umkehrbare Entwickelungsprozesse und ihre Bedeutung für eine Theorie der Vererbung** von Eugen Schultz. gr. 8. ℳ 1.40

Heft 5: **Über die zeitlichen Eigenschaften der Entwicklungsvorgänge** von Wolfgang Ostwald. Mit 43 Figuren im Text und auf 11 Tafeln. gr. 8. ℳ 2.80

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.